

## THESIS / THÈSE

### MASTER EN SCIENCES BIOLOGIQUES

#### Hypoxie en tant qu'approche du vieillissement cérébral : effet sur l'apprentissage chez le rat et modulations pharmacologiques

Dusart, Emmanuël

*Award date:*  
1989

*Awarding institution:*  
Université de Namur

[Link to publication](#)

#### General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

#### Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

VM 6061

320 889

230 889

HYPOXIE EN TANT QU'APPROCHE DU VIEILLISSEMENT  
CEREBRAL : EFFET SUR L'APPRENTISSAGE CHEZ LE  
RAT ET MODULATIONS PHARMACOLOGIQUES .

DUSART Emmanuël

1988-1989

088055

UBS 5041022

190146



**Hypoxie en tant qu'approche du vieillissement cérébral :  
effet sur l'apprentissage chez le rat et modulations pharmaco-  
logiques .**

DUSART Emmanuël

Résumé .

Dans cette étude on a recherché un modèle animal capable de rendre compte des modifications cognitives accompagnant le vieillissement cérébral. A cette fin, dans une première expérience, des rats de souche Wistar ont été soumis à une hypoxie oxyprive après qu'ils aient acquis une régulation temporelle de leurs réponses (appui sur un levier) au sein d'un programme de FI 60 secondes. Ce programme prévoit que les rats ne peuvent recevoir deux renforcements (récompenses) consécutifs que si un interval minimal de 60 secondes les sépare, toute réponse émise durant cet intervalle n'est pas renforcée. Les rats, apprennent à différer leurs réponses au cours des séances et établissent une régulation temporelle de leurs réponses focalisées sur la 60ème seconde consécutive à chaque renforcement.

Des perturbations de la régulation temporelle ont été mises en évidence suite au traitement hypoxique. Ces perturbations ont plus particulièrement affecté les processus mnésiques de la remémoration (retrieval). De plus, cette expérience a permis de montrer que l'amnésie induite par une privation d'oxygène est réversible.

Dans la seconde expérience on a étudié les effets du piracetam sur le traitement hypoxique. Les résultats montrent que cette molécule médicamenteuse est capable de protéger efficacement les processus mnésiques de la remémoration des effets délétères de l'hypoxie.

Mémoire de licence en Sciences Biologiques

Juin 1989

Promoteur : Prof. M. MERCIER



A mes parents

A Dominique

A tous les professeurs de Biologie des FUNDP, à tous les professeurs de l'Athénée Jules-Bara, à tous les instituteurs de l'Ecole Saint-Brice sans qui rien n'aurait jamais pu être fait .

Au terme de ce travail, je tiens à remercier :

Monsieur Mercier pour l'accueil qu'il m'a réservé au sein du Département de Psychologie, ainsi que pour l'intérêt qu'il a porté à mes recherches .

Messieurs Chleide et Bruhwyler pour l'appui scientifique et amical, ainsi que pour leur patience à supporter mes errements .

Monsieur Peters pour l'outil informatique qu'il a mis à ma disposition, sans lequel rien n'aurait pu être fait . Je tiens aussi à le remercier pour les week-end où il est venu réparer l'ordinateur .

Monsieur Mineur qui a assuré la logistique de l'expérience .

Messieurs Houbeau et De Wael qui m'ont donné de nombreux conseils sur la manière de travailler avec des rats .

Mes remerciement vont également à monsieur De Schrijver pour les cours de pharmacologie et de neurophysiologie qu'il m'a enseigné, à monsieur Remacle pour ses cours de biochimie et le dynamisme qu'il génère .

Je tiens également à remercier l'ensemble des membres du Département de Psychologie pour l'atmosphère qu'ils y créent et pour l'attention qu'ils m'ont accordé .



## TABLE DES MATIERES.

<b>INTRODUCTION.</b>	<b>1</b>
<b>PREMIERE PARTIE : LE VIEILLISSEMENT CEREBRAL.</b>	<b>5</b>
<b>1. <u>Modifications comportementales induites par le vieillissement cérébral.</u></b>	<b>6</b>
1.1. Effets du vieillissement sur les apprentissages chez l'animal.	
A. Réponse d'échappement conditionné.	
B. La mémoire sociale.	7
C. L'évitement passif.	8
D. Apprentissage du labyrinthe en T.	9
E. Procédure de régulation temporelle.	11
1.2. Effets de l'hypoxie sur l'apprentissage et la mémoire.	13
A. Importance des intervalles "apprentissage-hypoxie-test de rétention".	15
B. Permanence de l'amnésie rétrograde induite par hypoxie.	20
C. Modulation des effets amnésiants induits par hypoxie.	22
<b>2. <u>Modifications des neurotransmetteurs liées au vieillissement cérébral.</u></b>	<b>24</b>
2.1. Modulations du système cholinergique lors de l'apprentissage.	
A. Evitement passif.	
B. Apprentissage spatial complexe.	25
C. Labyrinthe en Y.	26
2.2. Neurotransmetteurs et vieillissement.	29
A. Manipulation des précurseurs du système cholinergique.	
B. Etude de la cholineacétyltransférase (CAT).	31



C. Etude de la CAT et des récepteurs muscariniques cérébraux.	32
D. Système cholinergique central et déprivation sensorielle.	34
2.3. Neurotransmetteurs et hypoxie.	35
A. Répercussions de l'hypoxie sur le système cholinergique.	
B. Interaction "âge x hypoxie" sur le système cholinergique.	37
C. Rôle du système cholinergique dans la récupération post-anoxie.	38
D. Rôle de l'hypoxie dans la régulation du flux sanguin cérébral.	39
3. <u>Les nootropes.</u>	41
3.1. Classification des nootropes.	
3.2. Nootropes et apprentissages.	42
A. Le test du labyrinthe aquatique.	
B. Mise en évidence de l'action anxiolytique du piracetam.	43
C. Le test du labyrinthe en Y.	44
D. L'apprentissage d'un évitement passif à essai unique.	45
E. Effet du piracetam sur des animaux soumis à la privation sensorielle.	46
3.3. Nootropes et hypoxie.	47
A. Conditionnement à essai multiple.	
B. Evitement passif à essai unique.	48
C. Test de recherche à essai unique.	
D. Etudes complémentaires.	49
E. Conclusions.	50
4. <u>Présentation des hypothèses.</u>	51
 <b>DEUXIEME PARTIE : SUJETS, MATERIEL ET METHODE.</b>	 <b>52</b>
1. <u>Sujets d'expériences et conditions d'élevage.</u>	53
2. <u>Matériel.</u>	

2.1. La cage de Skinner.	
2.2. La cage à hypoxie.	54
2.3. L'analyseur d'oxygène.	
2.4. La source d'oxygène et d'azote.	
2.5. Matériel d'observations et d'enregistrement des données.	
3. <u>Programme d'expériences.</u>	55
3.1. Le programme de conditionnement.	
A. Habituation (ou familiarisation).	
B. Dressage (ou shaping).	
C. Le conditionnement.	56
3.2. Traitement hypoxique.	
3.3. Test pharmacologique.	
3.4. Plannification des expériences.	
A. Déroulement d'une séance.	
B. Plannification des différentes séances.	57
4. <u>Enregistrement des données.</u>	58
5. <u>Traitement des données.</u>	
 <b>TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET COMMENTAIRES.</b>	 <b>60</b>
1. <u>Expérience 1 : Effet de l'hypoxie sur une performance stabilisée dans le FI 60.</u>	62
1.1. Acquisition de la régulation temporelle dans le FI 60.	
1.2. Effet de 4 séances d'hypoxie sur la performance de régulation temporelle dans le FI 60.	64
1.3. Evolution de la performance suite à l'arrêt du traitement hypoxique.	67
1.4. Discussion.	71
2. <u>Expérience 2 : Effet du piracetam sur une performance de régulation</u>	77



temporelle perturbée par un traitement hypoxique.

2.1. Acquisition de la régulation temporelle dans le FI 60.	
2.2. Effet du piracetam sur les modifications de performance induites par un traitement hypoxique chronique.	80
2.3. Evolution de la performance suite à l'arrêt du traitement pharmacologique et/ou du traitement hypoxique.	85
2.4. Etudes complémentaires.	86
2.5. Discussion.	88
 <b>CONCLUSIONS GENERALES.</b>	 <b>93</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.</b>	<b>98</b>
<b>ANNEXES.</b>	<b>114</b>

---



## **INTRODUCTION.**



Depuis quelques années, on constate que la moyenne d'âge dans les pays développés a tendance à s'élever et on estime généralement que d'ici l'an 2030, un cinquième de la population de ces pays devrait avoir plus de 65 ans (Goodnick et Gershon, 1984).

L'Organisation Mondiale pour la Santé (O.M.S.) (1982) estime quant à elle que la modification de la pyramide des âges en Europe revêt plus d'importance que l'augmentation de la population totale car elle aura des répercussions médicales, sociales et économiques.

Par voie de conséquence, il devient primordial d'étudier le vieillissement, les perturbations qu'il engendre ainsi que les traitements médicamenteux pouvant compenser certaines déficiences qui l'accompagnent. On comprendra aisément que ces traitements ne peuvent être testés sur l'être humain dans un premier temps.

La déontologie veut en effet que lorsqu'on dispose d'une nouvelle structure chimique dont on ignore l'effet potentiel, on essaye de le découvrir en la soumettant à divers tests pharmacologiques chez plusieurs espèces animales. Pour appréhender l'impact de ces molécules médicamenteuses au plan de la gériatrie, il importe de développer des modèles de vieillissement chez des animaux adultes mais non encore sénescents. En effet, même des animaux de laboratoire ne consistent pas, et à fortiori quand ils sont vieux, une population vraiment homogène. Les animaux âgés ont en effet une histoire pathologique individuelle qui est inconnue ou ignorée de l'expérimentateur (Giurgea, 1983).

Heureusement, il semble que l'on puisse utiliser des animaux adultes relativement jeunes soumis à des conditions déficitaires telles qu'un environnement socio-sensoriel restreint, une ischémie cérébrale, une hypoxie,... pour l'étude comportementale du vieillissement cérébral (Giurgea, 1982; 1985; Lun et al., 1984; Schindler, 1984). Le vieillissement cérébral pourrait d'ailleurs être à l'origine du vieillissement d'un très grand nombre d'organes et constituer le facteur décisif du vieillissement de l'individu tout entier (Remacle, 1984).

Les modèles animaux du vieillissement doivent remplir certaines conditions, la principale étant que les paramètres étudiés se rapprochent le plus possible des symptômes que l'on retrouve chez l'homme âgé, notamment les difficultés d'évocation mnésique et/ou de fixation mnésique. De plus les déficits induits chez les animaux doivent atteindre un degré d'homologie suffisant avec les circonstances accompagnant habituellement le vieillissement. Dès que l'on dispose d'un modèle animal du vieillissement



suffisamment fiable, on peut alors l'utiliser pour tester des molécules médicamenteuses. L'hypoxie, qui est une insuffisance dans l'apport d'oxygène au métabolisme organique dont la conséquence première est une réduction de l'activité cérébrale, est l'un des modèles animaux utilisés pour étudier les modifications induites par le vieillissement cérébral.

Dans la plupart des recherches qui ont examiné les effets de l'hypoxie sur la mémorisation d'apprentissages simples (Sara et Lefèvre, 1972; Sara, 1974; Anderson et Robichaud, 1975), on a montré qu'une exposition à un mélange d'azote et d'oxygène contenant une faible proportion d'oxygène (3.5 %) induisait des difficultés de fixation, de rétention et d'évocation mnésique.

Dans notre étude, nous nous intéresserons aux effets que peut avoir l'hypoxie sur un apprentissage à essais multiples chez le rat. Pour de nombreux auteurs en effet, il est peu probable que l'hypoxie puisse induire une amnésie lors d'un apprentissage à essais multiples. Cependant, ces auteurs n'ont jamais confronté le modèle de l'hypoxie qu'à des apprentissages simples dont l'acquisition est encore en cours au moment où le traitement hypoxique est appliqué.

Il nous semble important de mettre en évidence un éventuel effet de l'hypoxie sur un apprentissage beaucoup plus complexe et donc plus proche des efforts mnésiques auxquels l'homme est régulièrement confronté durant son existence. Parmi les multiples apprentissages que l'être humain doit acquérir, la capacité de régulation spatiale et temporelle est des plus vitales. On constate bien souvent une dégradation de cette régulation au cours du vieillissement normal (Giurgea, 1985). Dans la pathologie d'Alzheimer, cette régulation spatio-temporelle est particulièrement affectée (Pirozzolo et Lawson Keer, 1980; Miller et Cohen, 1981; Richard et al., 1988).

Dans notre première expérience, nous essayerons de montrer que l'hypoxie est capable d'induire des perturbations mnésiques lors d'un apprentissage complexe (une régulation temporelle) et parfaitement engrammé chez le rat. Lors de cet apprentissage, les rats devront dans un premier temps acquérir une performance opérante telle que l'a décrite Skinner (1938); réponse qui consiste en un appui sur un levier dans une cage opérante. L'appui sur le levier permet l'obtention d'un renforcement alimentaire (récompense).

Dans un second temps, les rats sont progressivement amenés à différer leurs réponses, de manière à se conformer au schéma du conditionnement, qui



consiste en un programme à intervalle fixe de 60 secondes (FI 60). Au sein de ce programme, toute réponse est renforcée lorsqu'elle suit la précédente d'au moins 60 secondes, les sujets établissant donc eux-mêmes une régulation temporelle au cours des essais.

Dans un troisième temps, lorsque les rats auront acquis et stabilisé leur performance de régulation temporelle, nous appliquerons l'hypoxie (3.5 % d'oxygène, pendant 10 minutes) immédiatement après la séance de FI 60. Ce traitement sera répété à 4 reprises. Lors de ces séances, nous essaierons de mettre en évidence les perturbations qui pourraient traduire une altération de la fonction mnésique. Lors des séances suivantes, nous étudierons l'évolution de la performance de régulation temporelle et nous tenterons de déceler une éventuelle récupération de cette performance suite à l'arrêt du traitement hypoxique.

Pour la cas où cette expérience permettrait de mettre en évidence des perturbations de la fonction mnésique, nous pourrions alors utiliser notre modèle de vieillissement pour tester une substance médicamenteuse : le piracetam (Nootropil®). Le piracetam est un dérivé cyclisé du GABA, pouvant protéger les processus mnésiques contre l'hypoxie (Giurgea et al., 1971; Sara et Lefèvre, 1972; Schindler, 1984). Cependant, la plupart de ces études ont été menées sur des apprentissages simples. C'est pourquoi nous voudrions tenter de généraliser ses effets sur un apprentissage plus complexe.

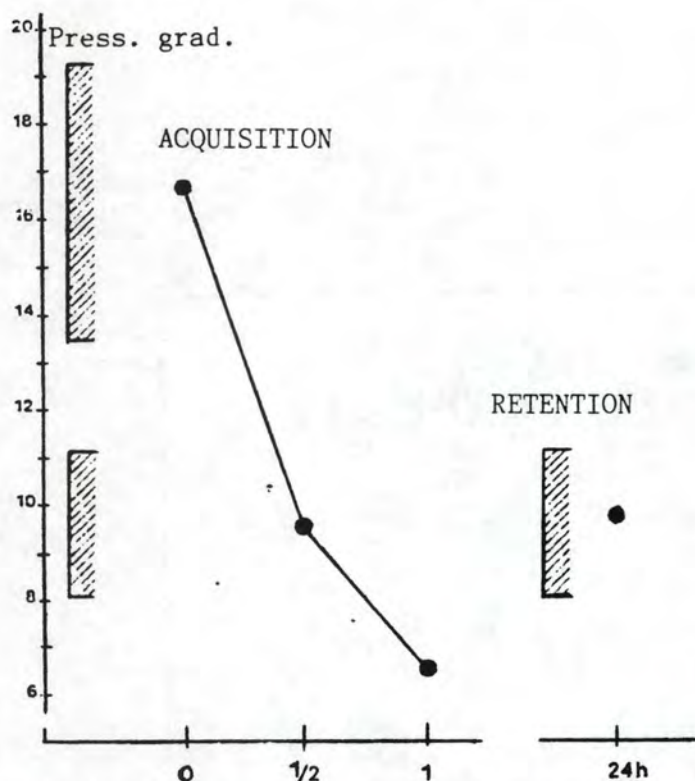
Dans notre seconde expérience, nous suivrons la même procédure que dans la première si ce n'est que nous administrerons le piracetam avant chaque séance de FI 60 suivie d'hypoxie. Nous tenterons alors d'établir dans quelle mesure le piracetam peut protéger la régulation temporelle de nos rats envers des perturbations induites par une privation en oxygène.

Dans le cadre de ce travail, nos hypothèses seront d'une part que l'hypoxie est capable d'induire des perturbations mnésiques lors d'un apprentissage complexe préalablement acquis et dont la performance est stabilisée, d'autre part que le piracetam est capable de protéger un tel apprentissage envers les effets délétères de l'hypoxie.

## **PREMIERE PARTIE : LE VIEILLISSEMENT CEREBRAL.**

1. Modifications comportementales induites par le vieillissement cérébral.
2. Modifications des neurotransmetteurs liées au vieillissement cérébral.
3. Les nootropes.
4. Présentation des hypothèses.



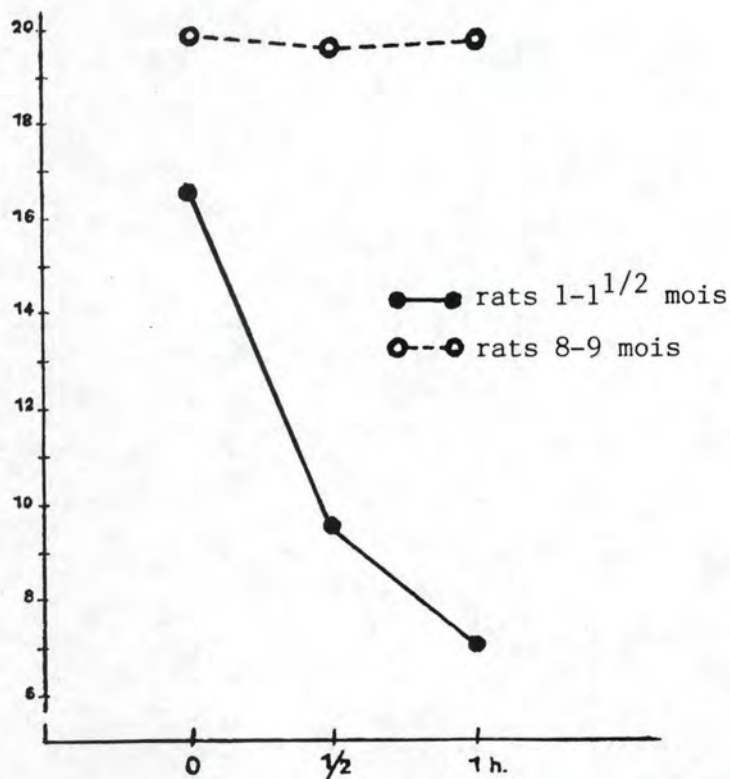


**Fig. 1.** - Réponse conditionnée d'échappement (RCE; «seuils») : apprentissage à trois essais et rétention.

Ordonnées : pression exercée sur les pattes postérieures.

Abscisse : essais séparés par l'intervalle de temps mentionné. Chaque point représente la moyenne de 20 déterminations (2 pattes x 10 rats).

N.B. L'«apprentissage» est exprimé par la diminution progressive des seuils au cours des trois essais ; la «rétention» est déterminée 24 h après l'apprentissage et s'exprime par le fait que le seuil est significativement plus bas que celui du premier essai lors de l'apprentissage. (Giurgea, 1982).



**Fig. 2** - RCE («seuils») : Déficit dû à l'âge. (Ordonnées et abscisses comme dans la figure 1). A noter que les rats âgés de 8 à 9 mois ne montrent aucune tendance à apprendre (n = 10/groupe). (Giurgea, 1982).



"Of all disorders of old age, perhaps none is more devastating than the loss of identity associated with changes in memory and emotional and cognitive function resulting from brain dysfunction" (Maletta and Pirozzolo, 1980).

Le vieillissement des individus s'accompagne de différents changements tant au niveau biochimique, neurophysiologique que comportemental.

Dans le présent chapitre, nous étudions les modifications qui surviennent lors de tâches d'apprentissage, chez les individus âgés. Nous abordons ces modifications du point de vue comportemental et du point de vue des neurotransmetteurs.

## 1. Modifications comportementales induites par le vieillissement cérébral.

Le cerveau est le siège des activités intégratives complexes telles que celles mises en jeu dans l'apprentissage et la mémoire. Comme tel, il s'est révélé être très sensible aux effets délétères du vieillissement et a fait donc l'objet de nombreuses études tant chez l'animal que en clinique humaine.

Nous nous limitons, dans un premier temps, à une description des modifications comportementales survenant lors du vieillissement cérébral, ce au travers des apprentissages (§1.1). De la même façon, nous étudions les modifications comportementales induites par un modèle du vieillissement cérébral : l'hypoxie (§1.2). L'hypoxie est une insuffisance d'oxygène dans le métabolisme organique dont la conséquence première est une réduction de l'activité cérébrale (Thinès et Lempereur, 1984).

### 1.1. Effets du vieillissement sur les apprentissages chez l'animal.

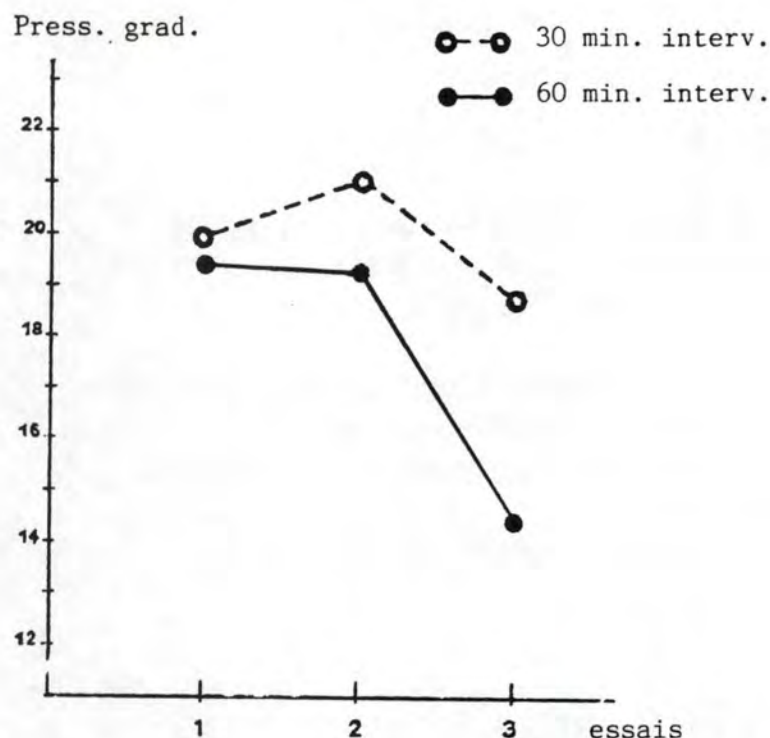
Dans les expériences qui suivent, les auteurs se sont attachés à mettre en évidence ce qui se modifie avec l'âge dans les capacités d'apprentissage.

Le principe général de ces expériences est de soumettre des animaux de différentes classes d'âge aux mêmes conditions expérimentales pour observer les différences dans l'acquisition ou la rétention des apprentissages.

#### A. Réponse d'échappement conditionné.

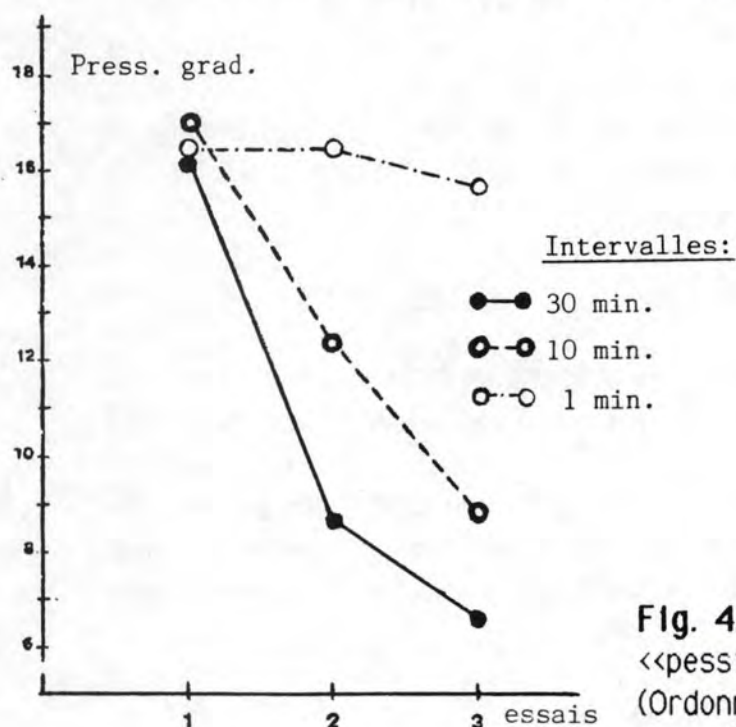
-----

Pour mesurer les déficits cognitifs dus à l'âge, Giurgea (1982) utilise la réponse conditionnée d'échappement (RCE) basée sur le test de Randall et Selitto (1957). Ce test a été utilisé pour l'estimation du pouvoir analgésique



**Fig. 3. - RCE (<<seuils>>) : Vieillesse et rythme <<optimal>>.**

(Ordonnées et abscisses comme dans la fig. 1, sauf qu'en abscisse figurent les essais et non les intervalles inter-essais). Les rats âgés de 8-9 mois ( $n = 10/\text{groupe}$ ) apprennent significativement si l'intervalle inter-essais est de 60 min au lieu de 30 min. (Giurgea, 1982).



**Fig. 4. - RCE (<<seuils>>) : rythme <<peussimal>> chez des rats jeunes.** (Ordonnée et abscisse comme dans la figure 1). Tous les rats

sont âgés de 1 à 11/2 mois ( $n=10/\text{groupe}$ ). A noter la courbe d'apprentissage normale dans le cas de l'intervalle inter-essais de 30 min (●—●), un apprentissage nettement déficitaire avec un rythme accéléré (intervalles à 10 min : ○—○); absence d'apprentissage avec des intervalles de 1 min, rythme <<peussimal>> beaucoup trop rapide (○—○). (Giurgea, 1982).



des substances pharmacologiques (Grindl et Preat, 1971, 1976; Giurgea et al., 1978).

Giurgea utilise de jeunes rats Wistar (1,5 à 2 mois) et induit la douleur par pression mécanique sur la patte. L'augmentation de cette pression est standardisée et le seuil de la douleur est mesuré par le temps après lequel l'animal rétracte sa patte. Cette mesure est exprimée en grammes ou en graduations de l'analgésimètre (on fait une moyenne pour les deux pattes postérieures).

Pour le premier essai, la dispersion individuelle est très grande, mais si on recommence l'expérience 2 fois, à des intervalles de 30 minutes, alors les seuils et la dispersion diminuent de façon significative (fig. 1). Grindl et Pratt (1976) ont formulé l'hypothèse que les rats retirent les pattes plus vite à chaque essai (pour une pression plus faible) car ils apprennent à anticiper la douleur. La validité de cette hypothèse est basée sur les observations suivantes:

- il y a une asymptote d'apprentissage, c'est à dire qu'après 3 ou 4 essais, le seuil reste stable malgré des essais ultérieurs.
- après 24 heures, la rétention est bonne, comme le montre le fait que le seuil est proche du niveau atteint à la fin du jour précédent (fig.1.)
- l'apprentissage dans ce test d'échappement conditionné est perturbé par des agents amnésiants (électrochocs, ...).

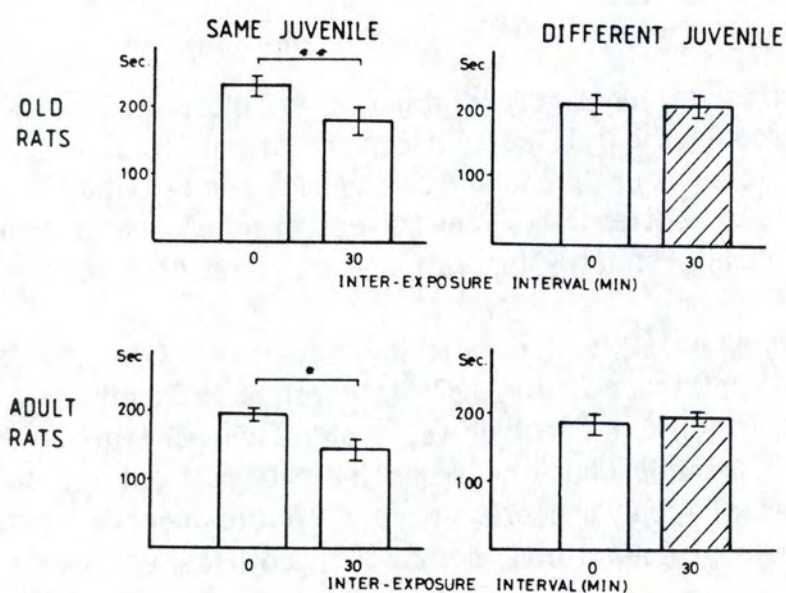
Ce modèle d'apprentissage est très sensible à l'âge car, comme le montre la figure 2, des rats âgés de 8 à 9 mois seulement montrent, dans ces conditions, une incapacité à apprendre. Ces rats âgés sont toutefois capables d'apprendre, même partiellement, si les intervalles entre les essais sont plus grands ( 60 minutes au lieu de 30) (fig. 3). Par ailleurs, de jeunes rats peuvent montrer des déficits d'apprentissage s'ils sont soumis à un rythme trop élevé. Cependant, chez les rats âgés, le rythme "pessimal" trop rapide est de 30 minutes de temps inter-essais tandis qu'il est de 1 minute chez les rats jeunes (fig.4).

#### B. La mémoire sociale.

-----

La reconnaissance inter-individuelle chez les rats et les souris dépend surtout de l'olfaction et serait androgénodépendante (Car et al. 1976; Sawyer et al. 1984). Thor et Holloway (1982) et Dantzer et al. (1987) ont mis en évidence chez le rat adulte l'existence du phénomène de reconnaissance





**Fig. 5.** - Moyenne ( $\pm$  SEM) de temps d'investigation du juvénile par les rats adultes et vieux lors de la première présentation (0 min) et lors de la seconde présentation (30 min).

(\*\*  $p < 0.01$  ; \*  $< 0.05$  ; t test). (Soffié, 1987).



individuelle d'un rat juvénile. Partant de ce point, Soffié (1987) a voulu vérifier si la reconnaissance d'un congénère juvénile existe encore chez le rat âgé. (Soulignons que l'on estime généralement qu'un rat est vieux à partir de 24 mois (Soffié, 1987)). Pour cela elle place un rat mâle adulte dans une cage d'observation 24 heures avant le début de l'expérience pour qu'il se familiarise à son nouvel environnement. L'expérience elle-même commence au début de la période d'obscurité et se déroule en deux étapes:

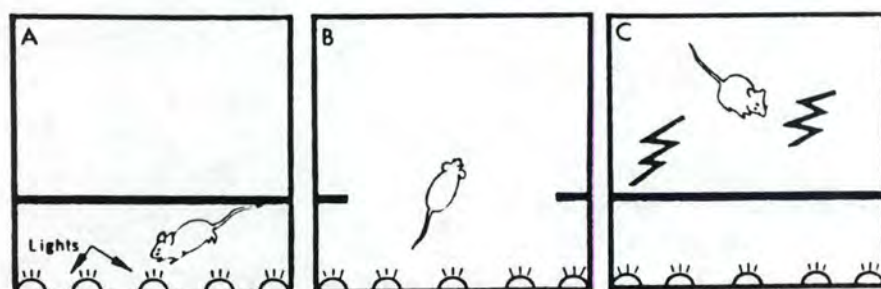
- la première étape consiste à placer un rat mâle juvénile de 25 à 30 jours avec le rat résident (phase d'information). Le temps d'investigation du rat résident sur le rat juvénile est mesuré pendant 5 minutes.
- la deuxième étape est une répétition de la première avec le même rat juvénile ou un autre rat, ce, 30 minutes après la première étape (phase de reconnaissance). Le temps d'investigation est à nouveau mesuré.

Les résultats montrent qu'il y a une reconnaissance entre individus de même sexe et du même âge et que cette reconnaissance n'est pas altérée avec l'âge (fig. 5).

De plus, la curiosité des vieux rats vis-à-vis des jeunes est plus importante, ce qui est en contradiction avec les travaux de Brennan et al. (1984), lesquels observent des diminutions dans la curiosité et la motivation lors d'épreuves d'exploration et de réactivité envers des stimuli chez l'animal âgé.

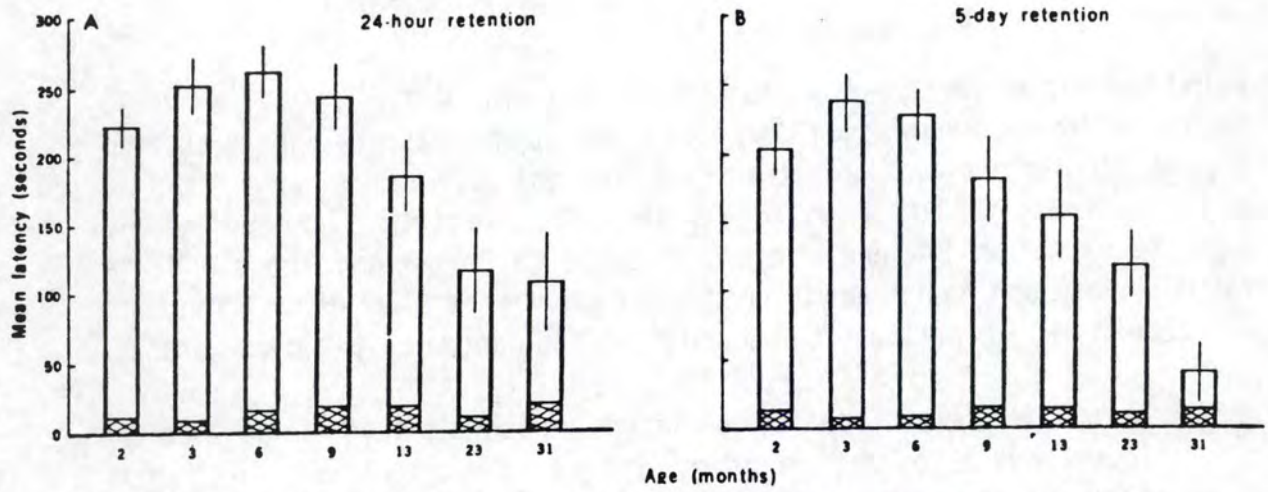
### C. Evitement passif.

Bartus et ses collaborateurs (1980) ont étudié la mémoire chez différents groupes d'âge de souris (de 2 à 31 mois) soumises en 1 seule session à l'apprentissage d'une tâche d'évitement passif. La souris est placée dans la chambre éclairée (A). Après une brève période d'observation, la porte est ouverte et la souris entre dans le compartiment noir (B). La porte est aussitôt refermée et la souris reçoit un choc électrique de 0,3mA durant 3 secondes (C) (Fig.6).

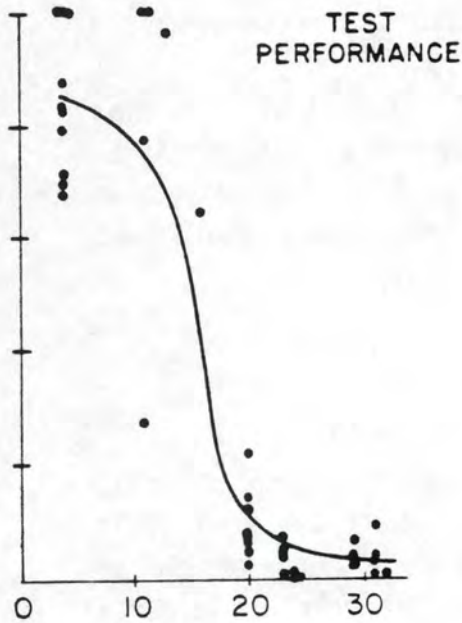


**Fig. 6.** - Représentation de l'appareil et de la procédure pour étudier la rétention de l'évitement passif. (Bartus et al., 1980).



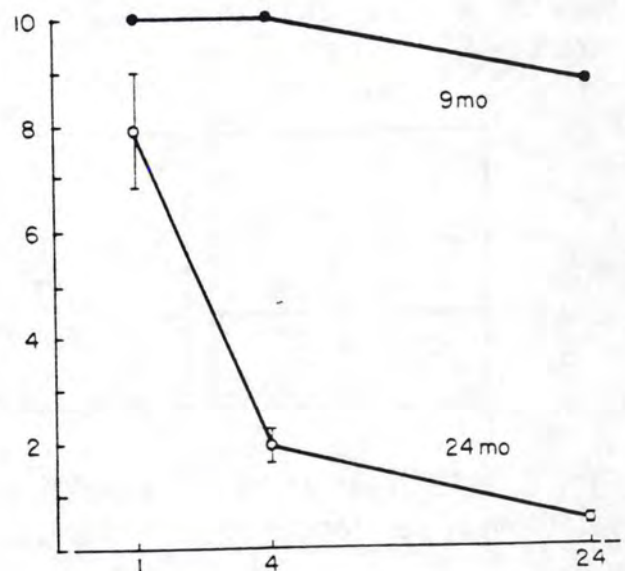


**Fig 7.** - Rétention d'une tâche d'évitement passif à un essai au cours de la vie de souris. La rétention est exprimée par le temps de latence (temps mis pour réentrer dans la chambre sombre) 24 heures (A) ou 5 jours (B) après l'expérience aversive. (Bartus et al., 1980).



**Fig. 8.** - Effets de l'âge sur les latences de réponse pendant l'acquisition et après 24 heures de rétention. (Lippa et al., 1980).

**Fig. 9.** - Effets de l'intervalle de rétention sur les latences de réponse chez des rats jeunes (9 mois) et vieux (24 mois). Les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM. (Lippa et al., 1980).





Un test de rétention a lieu dans les mêmes conditions 24 heures et 5 jours plus tard. On mesure le temps que la souris met à rentrer dans le compartiment obscur : temps de latence.

La brièveté du temps de latence pour les souris de 13 à 31 mois (fig.7) montre que les souris âgées souffrent d'un affaiblissement de la mémoire comparable à celui trouvé dans d'autres études chez le rat, le singe ou l'humain âgé (Drachman et Leavitt, 1974; Bartus et al., 1978; Lippa et al., 1979).

Utilisant la même procédure expérimentale chez des rats de différents âges (jusque 23-24 mois), Lippa et al. (1980) ont eux aussi observé que la latence de réponse est inversement corrélée à l'âge. En effet, ils observent que la première chute se produit vers 15 mois et que le maximum de la dégradation se situe à 20 mois (fig.8).

De plus lorsqu'ils comparent directement les performances de rats de 9 mois à celles des rats de 24 mois, 1, 4 ou 24 heures après l'apprentissage, ils observent que la rétention se dégrade fortement entre la 1ère et la 4ème heure (fig.9). Enfin, il est à remarquer que les rats jeunes et vieux ne diffèrent en rien vis-à-vis de la réactivité au choc électrique. Les réponses de sursaut et les cris sont identiques dans les deux groupes d'âges, ce qui signifie que les différences de performance observées ne sont pas dues à une différence de sensibilité entre les jeunes et les vieux rats.

#### D. Apprentissage du labyrinthe en T.

Goodrick (1968, 1973) a travaillé sur des rats Wistar mâles de 6 à 26 mois. Les rats ont subi un apprentissage dans un labyrinthe en T à 14 unités (fig.10).

Dans ce labyrinthe complexe, les rats sont placés dans une chambre de départ (S) et doivent emprunter l'unique chemin qui leur permet d'arriver à l'endroit où se trouve une solution de lait sucré. Dans un premier temps, les rats sont familiarisés au labyrinthe en T pendant 5 jours de 2 sessions journalières. Goodrick soumet alors une moitié de chaque groupe d'âge soit à 1 essai par jour, soit à 4

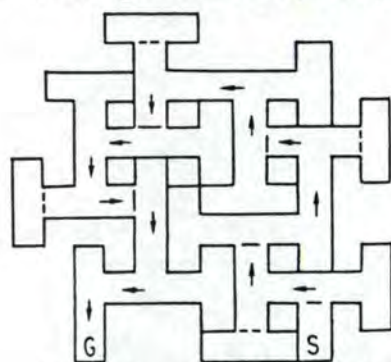
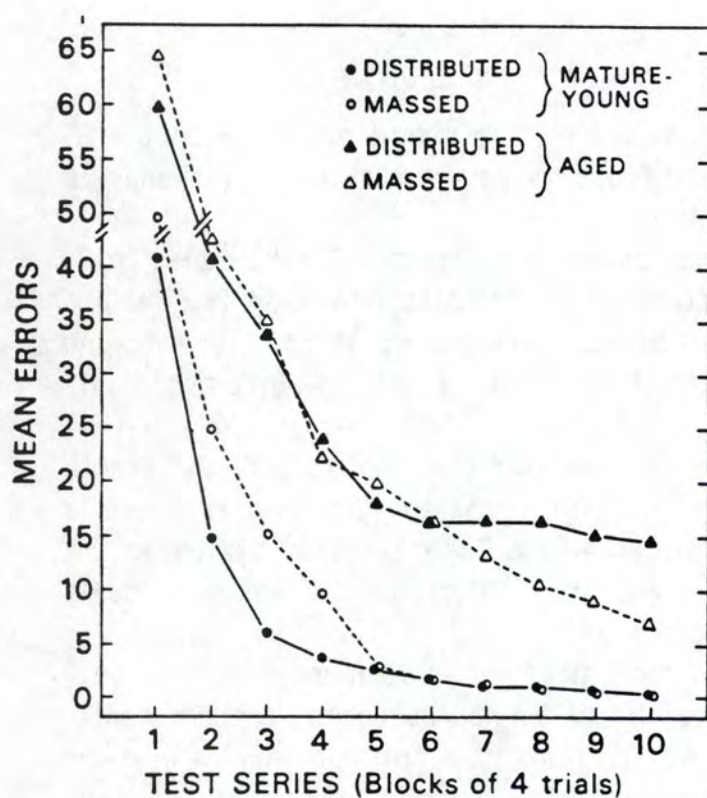


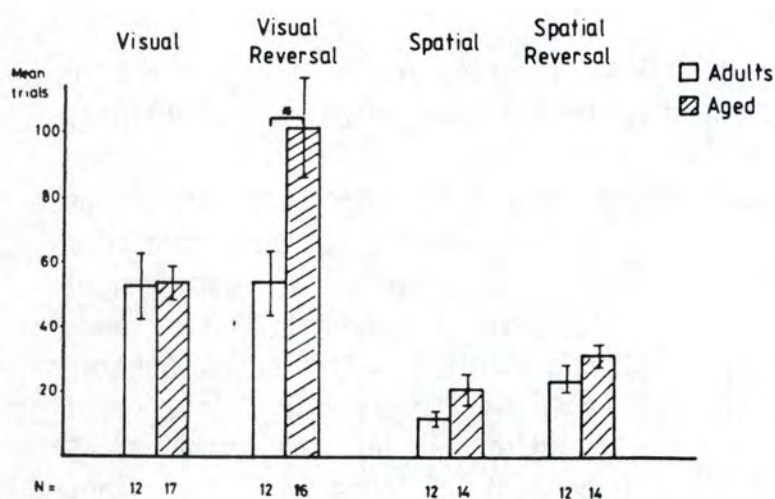
Fig. 10. - (Goodrick, 1968).

essais par jour. Au sein d'une même journée, les essais sont séparés les uns





**Fig. 11.** - Evolution du nombre moyen d'erreurs au cours de l'apprentissage d'un labyrinthe en T en fonction de l'âge et des conditions d'apprentissage : distribuée ( 1 essai/jour) ou massée (4 essais/jours). (Goodrick, 1973).



**Fig. 12.** - Nombre moyen ( $\pm$ SEM) d'essais pour l'obtention du critère de 9/10 réponses correctes au cours des apprentissages successifs chez les rats adultes et vieux. (Soffié, 1987).

des autres de 30 minutes et l'expérience s'arrête après un total de 40 essais.

Pour chaque essai, la performance est calculée à partir du temps et du nombre d'erreurs. Le fait d'utiliser des scores d'erreur est particulièrement important car lorsque ce sont de vieux rats qui sont testés, les différences de temps peuvent résulter de difficultés de locomotion plutôt que de différences d'apprentissage.

Goodrick obtient les résultats suivants :

- les rats jeunes apprennent plus vite que les rats âgés, comme le montre la diminution plus rapide du nombre d'erreurs au cours de l'apprentissage (fig.11).
- les rats âgés commettent moins d'erreurs en condition massée (4 essais/jour) qu'en condition distribuée (1 essai/jour).

Cette étude montre que les jeunes rats matures apprennent plus efficacement sous les conditions " distribuée " alors que la pratique "massée" est une condition nécessaire pour permettre un apprentissage efficient des rats âgés.

Enfin, Goodrick, après avoir séparé les rats vieux en 2 catégories (ceux qui ont " facile à apprendre" et ceux qui ont "difficile à apprendre"), a mis en évidence que chez les rats sénescents ayant des difficultés d'apprentissage, celles-ci sont dues au fait que ces sujets tendent à commettre des erreurs de type persévérative.

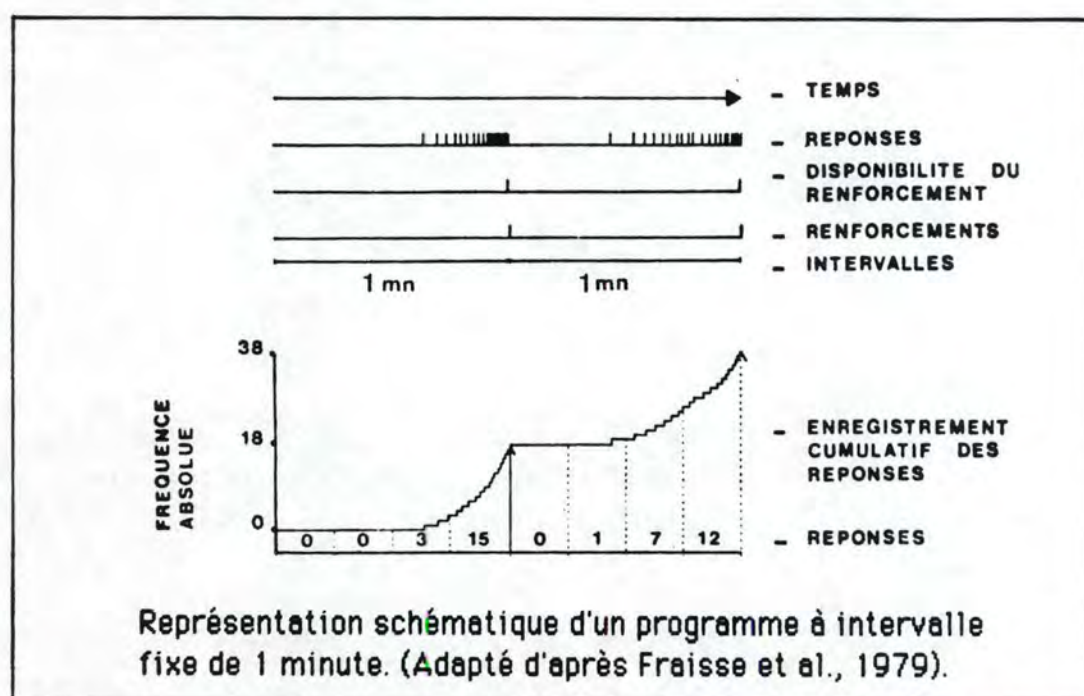
De plus lors de l'extinction (procédure expérimentale qui consiste à présenter le stimulus conditionnel (le labyrinthe) en l'absence du renforcement (solution de lait condensé sucré) qui entraîne une réduction progressive de la réponse conditionnelle (trouver la sortie) (Thinès et Lempereur, 1984), les rats sénescents font moins d'erreurs et atteignent la "boîte d'arrivée" plus vite que les rats jeunes. Ceci est pourtant un comportement inutile puisque le renforcement n'est plus présent. Les rats sénescents persévèrent donc dans un comportement inadéquat alors que les rats jeunes cessent de répondre assez rapidement. L'auteur en conclut que les différences d'âges dans l'apprentissage sont dues à une rigidité comportementale ou à un manque relatif de plasticité dans le comportement des rats sénescents.

Soffié (1987) a observé la même chose dans un labyrinthe en Y chez le rat. Le rat âgé s'est révélé déficitaire lors de la première discrimination visuelle inverse mais non au cours des discriminations spatiales qui suivirent (fig. 12).



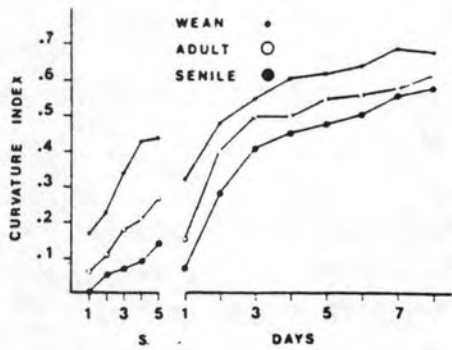
### E. Procédure de régulation temporelle.

Parmi les procédures basées sur les techniques du conditionnement opérant, les programmes à intervalle fixe (Fixed Interval Schedules: FI) permettent d'aborder les capacités de régulation temporelle des animaux. Dans ce type de programme, le renforcement (ex. pastille de nourriture) est délivré à la suite de la réponse (ex. appui sur le levier) émise après qu'un intervalle de temps déterminé se soit écoulé depuis la réponse renforcée précédente. Toutes les réponses émises dans l'intervalle sont superflues et sans conséquence.

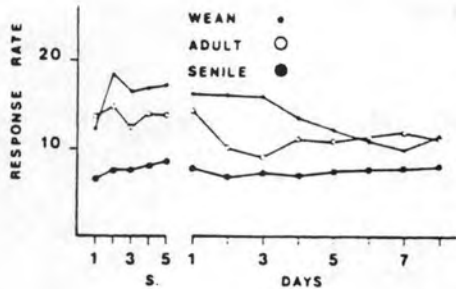


Lorsque sa performance est stabilisée, l'animal ne commence à répondre qu'à l'approche de la fin de l'intervalle défini par l'expérimentateur (ex. FI 60 secondes). La réponse renforcée est suivie d'une période sans réponse ou "pause". La régularité de cette pause témoigne d'une véritable discrimination temporelle spontanée. Le sujet réalise par là une adaptation économique à la situation : moins de réponses superflues et prédominance des réponses fournies en fin d'intervalle, là où elles assurent un bénéfice immédiat du renforcement (Richelle, 1973).

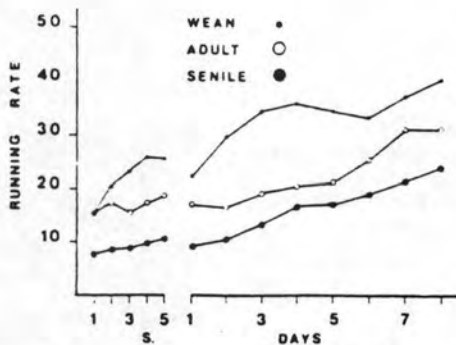
Lejeune et al (1986) ont comparé la régulation temporelle de rats Wistar albinos de 21, 100 jours et 26 mois dans un FI 60. A noter que dans ces expériences, les auteurs ont choisi des rats de 26 mois le plus possible dépourvus de problèmes moteurs. De plus, l'appareillage expérimental est adapté à la taille et à la force des rats.



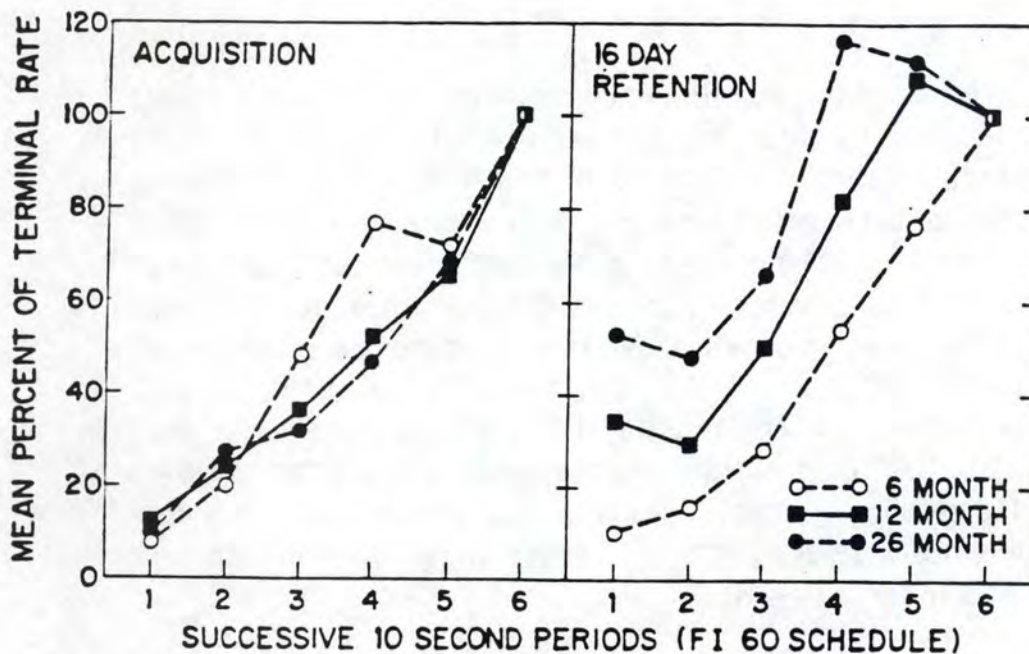
**Fig. 13.** - Index de courbure moyen journalier pour les rats sevrés (•), adultes (○) et séniles (●) au cours des 5 premières sessions (S., gauche) et des 8 jours consécutifs en FI 60 secondes. (Lejeune et al., 1986).



**Fig. 14.** - Taux de réponses (réponses par minute) journaliers moyens. Légende comme à la figure 13. (Lejeune et al., 1986).



**Fig. 15.** - Taux de réponses émises pendant la phase d'activité. Légende comme à la figure 13. (Lejeune et al., 1986).



**Fig. 16.** - Acquisition et rétention de la courbe ("scallop") d'un FI 60 sec. chez des rats de 6, 12 et 26 mois. (Campbell et Haroutunian, 1981).



Au terme de son expérience, ils ont pu constater que :

- la valeur de l'index de courbure des rats sevrés est supérieur à celui des rats adultes ou séniles (fig.13). (L'index de courbure est une formulation mathématique qui permet de juger de la régulation temporelle lors d'un FI. Pour plus de détails, voir en annexe 1).
- les rats séniles ont de plus faibles taux de réponses que les rats jeunes ou adultes (pas de différence significative entre ces deux derniers groupes) (fig.14).
- le running rate, c'est à dire le nombre de réponses émises par minutes, calculé pour la période d'activité (durée totale de la session moins les durées des pauses post-renforcements) est quant à lui est plus élevé pour les rats sevrés que pour les rats adultes ou séniles (pas de différence significative entre ces deux derniers groupes) (fig.15).

Il est à noter que les résultats présentés ici par Lejeune et al. ne confirment pas que les taux de réponses en FI sont supérieurs pour les rats séniles par rapport aux rats jeunes (Goodrick, 1969). Enfin, il faut remarquer que les pertes de poids des 3 groupes de rats n'ont pu être égalées dans cette expérience (15 % pour les rats adultes et séniles, 25 % pour les rats sevrés). On pourrait donc penser que les résultats ont été influencés par la composante motivationnelle liée à l'alimentation. Cependant, des données classiques d'expériences où des manipulations du poids d'adultes ont été pratiquées, montrent qu'en FI, la qualité de la régulation temporelle est moins affectée que le taux de réponse (Richelle et Lejeune, 1980). On peut donc raisonnablement penser que les différences de régulation temporelle observées (index de courbure, running rate) entre rats sevrés, adultes et vieux, ne sont pas dues à des facteurs motivationnels, mais plutôt à des différences de capacité mnésique relatives à l'âge.

Campbell et Harrounion (1981) ont aussi étudié la régulation temporelle sur des rats de 6, 12 et 26 mois soumis à une procédure de FI 60 sec. Ils observent que lors de l'acquisition il n'y a pas de différence dans le taux d'acquisition des 3 groupes (fig. 16). Par contre, si on laisse passer 16 jours entre la dernière séance de FI et la suivante, le FI est perturbé chez des rats âgés alors qu'il reste inchangé chez les jeunes. La figure 16 montre que les rats de 26 mois appuient beaucoup plus sur le levier pendant les 4ème et 5ème classe de 10 secondes que pendant la dernière classe. Ils appuient également plus lors de la première partie des classes du FI. Ils semblent donc avoir oublié les caractéristiques temporelles du programme. Cependant ils retiennent la réponse opérante de base elle-même : appuyer sur



le levier (Campbell et Haroutunian, 1981). Ceci pourrait être dû au fait que, dans la situation test, les stimuli disponibles fournissent des informations pour le rappel de la réponse (presser le levier), alors qu'il n'y a pas d'informations externes concernant le pattern approprié de la distribution temporelle de la réponse (Campbell et Haroutunian, 1981).

Pour résumer ce qui précède, on peut dire qu'il est difficile de mettre en évidence un déficit essentiellement cognitif chez le rat âgé. De l'examen de nombreux travaux, il ressort qu'il est souvent difficile de dégager l'importance relative des fonctions cognitives des processus non spécifiques tels que le niveau d'éveil, les réactions émotionnelles, la motivation, les capacités sensorielles et motrices (Goodrick, 1968; Wallace et al., 1980; Ingram et al. 1981; Kametani et al., 1984; Soumireu-Mourat, 1980; cités dans Soffié, 1987).

En général l'animal âgé, est plus sensible que l'animal jeune. Ainsi Goodrick (1968) a perdu 90 rats de 26 mois simplement en les changeant d'environnement et en les affamant pendant les 10 jours d'entraînement.

Cependant pour certains auteurs (Jarvik et al., 1972; Lehman, 1975; Kruse et Kolher, 1978; cités dans Giurgea, 1982), " les animaux âgés ne montrent pas de déficits d'apprentissage dans toutes les situations expérimentales. Tout comme l'homme âgé, des rats vieux s'en tirent parfois mieux que les jeunes dans certains modèles noétiques."

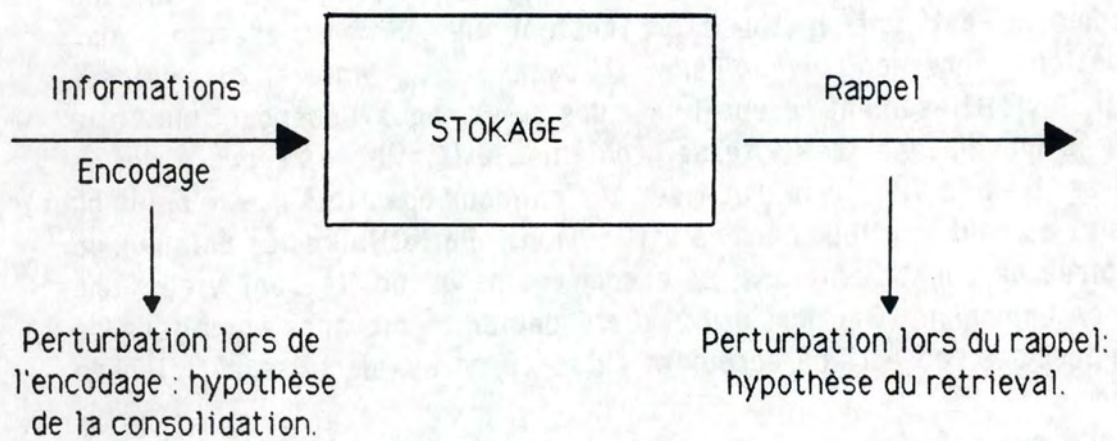
Pour conclure, on peut dire que l'approche comportementale du vieillissement est une méthode permettant de cerner l'ensemble des modifications survenant avec l'âge. Il semble à première vue évident d'étudier le vieillissement cérébral chez des sujets âgés. Cependant une telle approche s'accompagne très vite de problèmes difficiles à résoudre. Un de ceux-ci est lié à la difficulté d'utiliser des animaux âgés tels que le chien ou le singe et au coût impliqué par ces utilisations. Par ailleurs les animaux de laboratoires ne constituent pas, et encore moins quand ils sont vieux, une population homogène (Giurgea, 1982). Cela devient alors très compliqué de faire la part des facteurs cérébraux et extra-cérébraux dans les déficiences observées.

C'est pourquoi des modèles "progériatriques" ont été élaboré pour aborder chez de jeunes animaux les perturbations induites par le vieillissement. Dans notre étude (§1.2), nous allons étudier un de ces modèles "progériatriques" : l'hypoxie.

## 1.2. Effets de l'hypoxie sur l'apprentissage et la mémoire.

Avant de montrer quels sont les effets de l'hypoxie sur l'apprentissage et la mémoire, il convient de rappeler quelques notions relatives au fonctionnement de la mémoire.







On peut distinguer 3 étapes successives lors de la mémorisation.

- 1° La phase sensorielle, processus de stockage extrêmement bref (150 à 200 millisecondes), où l'information se dégrade très rapidement.
- 2° Une phase de traitement de l'information, dont la durée dépend du nombre d'éléments à traiter. (Mémoire à court terme).  
Ce traitement est très labile et est facilement interrompu par l'entrée de nouvelles informations dans le système de stockage.
- 3° Une fois traitée et organisée, l'information est alors transférée dans une mémoire à long terme dont la capacité d'absorption est pratiquement illimitée. (Thinès et Lempereur; 1984).

Cette vision de la mémoire est certes un peu ancienne (Atkinson et Shiffrin, 1968). Cependant, si d'autres modèles ont été proposés depuis (Shallice et Warrington, 1970; Broadbent 1984; Horton et Hills, 1984), celui de Atkinson et Shiffrin à l'avantage de la simplicité et l'appui de nombreuses données expérimentales.

Concernant le stockage de l'information, l'une des hypothèses les plus anciennes est celle de la consolidation. On peut la résumer de la façon suivante. La trace mnésique évolue au cours du temps et passe par au moins 2 états: un état initial dans lequel elle est fragile, facilement effacée par des perturbations du système nerveux, et un état plus tardif, dans lequel elle est beaucoup plus résistante et solide. Elle passe d'un état à l'autre par le processus hypothétique de consolidation. C'est donc pendant cette phase que la trace mnésique serait d'une très grande fragilité à divers agents susceptibles de la perturber ou de la détruire. (Thinès et Lempereur, 1984; Delacour, 1987). L'hypoxie serait l'un de ces agents (amnésiant) capable de perturber le processus permettant à l'information d'être engrammée de façon stable et permanente.

Une autre hypothèse a été avancée, celle du recouvrement mnésique ou "retrieval". Elle suggère que ce ne sont pas les processus de fixation mnésique qui sont perturbés par les traitements amnésiants mais les processus de rappel des informations engrammées dans la mémoire. Celles-ci seraient rendues temporairement inaccessibles (Flohr, 1979; Thinès et Lempereur, 1984).

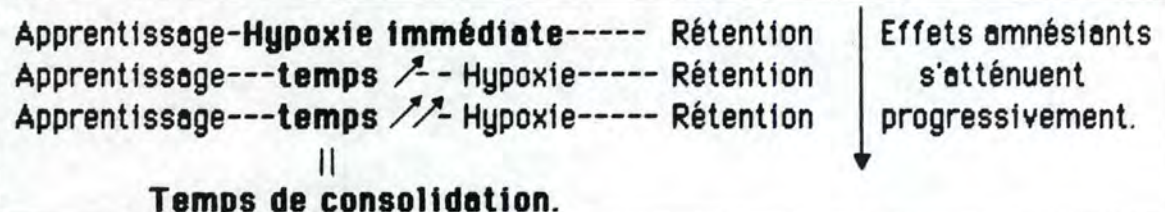


En tant qu'agent amnésiant, l'hypoxie a le plus souvent été produite à l'aide de techniques telle que la compression thoracique (Hayes, 1953), la simulation d'altitude dans des chambres hypobariques (Thompson et Pryer, 1956; Thompson, 1957), l'ischémie cérébrale (Baldwin et Soltysik, 1965, 1966, 1969; Nielson, 1968), l'injection intrapéritonéale de nitrite de sodium (Gibson et al, 1981), ou des expositions à des mélanges d'azote et d'oxygène contenant une proportion anormalement basse d'oxygène (Anderson et Robichaud, 1975; Cherkin, 1970; Flohr et al; 1976; 1979; Sara et Lefèvre, 1972).

Le principe général des protocoles utilisés pour étudier l'effet de l'hypoxie sur la mémoire est le suivant : l'acquisition d'un apprentissage en un seul essai (le plus souvent un évitement passif) est suivie chez les groupes expérimentaux du traitement amnésiant (électrochoc, hypoxie, ...). Selon le groupe, l'intervalle temporel entre l'apprentissage et le traitement est différent. Après une période de récupération variable, on teste la rétention de l'apprentissage (Delacour, 1987).

#### A. Importance des intervalles "apprentissage - hypoxie - rétention" :

Si l'on se réfère à la théorie de la consolidation, la stabilisation de la trace mnésique dépend du temps. La mémoire serait donc plus sensible lorsque les agents amnésiants, tel l'hypoxie, interviennent immédiatement après la réception de l'information. Elle deviendrait progressivement plus résistante au fur et à mesure qu'augmente le temps après lequel sont effectués ces traitements.



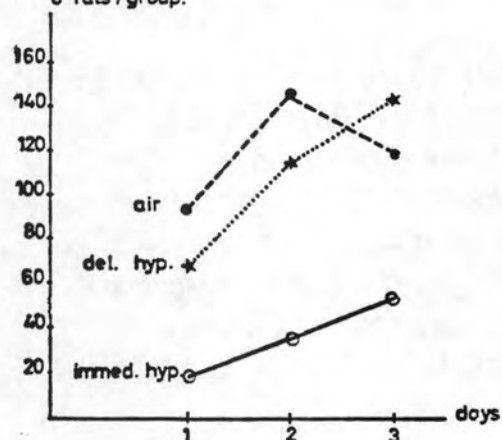
De plus, dans l'intervalle entre ces 2 phases (apprentissage - hypoxie), un gradient d'effets amnésiques est attendu, avec une augmentation de ces effets si l'intervalle de temps entre la réception de l'information et l'administration de l'agent amnésiant diminue (Mc Gaugh, 1966 cité dans Flohr, 1979).

Cependant des résultats parfois contradictoires apparaissent chez différentes espèces et dans des modèles d'apprentissage très différents.

# HYPOXIA DAILY AFTER TRAINING

Σ AVOIDANCE RESPONSES

8 rats / group.



**Fig. 17.** - Influence de l'hypoxie sur un évitement passif.

En abscisse : temps (jours) après la première hypoxie.

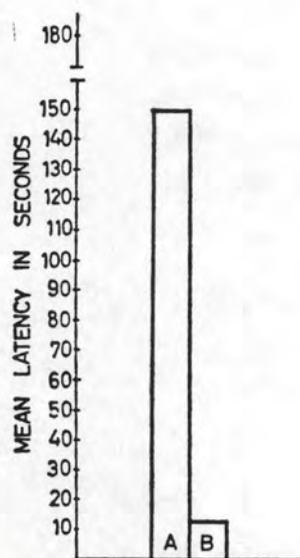
En ordonnée : somme des réponses d'évitement.

Air : groupe contrôle, non-hypoxié.

Del. hyp. : groupe où l'hypoxie est pratiquée après un délais de 7 heures.

Immed. hyp. : groupe où l'hypoxie est pratiquée immédiatement.

(Giurgea et al., 1971).

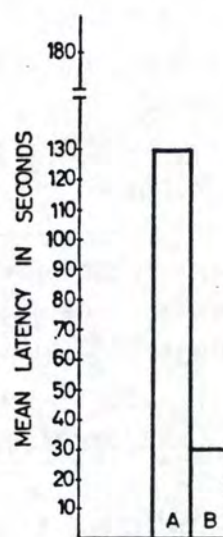


**Fig. 18.** Amnésie rétrograde produite par hypoxie progressive.

Groupe A : rats contrôles.

Groupe B : rats hypoxiés.

Les colonnes indiquent le temps de latence moyen (en sec.) pour entrer dans le petit compartiment le jour 2. (Sara et Lefèvre, 1972).



**Fig. 19.** - Amnésie rétrograde produite par hypoxie soudaine.



### a) Expériences où l'hypoxie induit l'amnésie.

Giurgea et al (1971) ont travaillé avec des rats Wistar mâles dans un apprentissage d'évitement actif : il s'agit d'éviter de recevoir une décharge électrique (annoncée par une lampe) en appuyant sur un levier. (L'apprentissage se déroule en 4 jours à raison de 30 minutes chaque jour, soit 40 stimulations). L'hypoxie est pratiquée par diminution de la quantité d'O<sub>2</sub> dans un mélange N<sub>2</sub> - O<sub>2</sub> ; cette concentration est alors amenée et maintenue à 3,5 % O<sub>2</sub> pendant 10 minutes.

Des tests de rétention sont pratiqués après 24, 48 et 72 h, ce sur les mêmes rats (fig. 17).

Apprentissage---0 heure---Hypoxie---test de rétention à +24, +48 et +72 heures.  
Apprentissage---7 heures---Hypoxie---test de rétention à +24, +48 et +72 heures.

Ces chercheurs ont montré que si l'hypoxie est pratiquée 7 h après l'apprentissage, elle n'a plus d'effets amnésiants, les rats hypoxiés évitent tout autant le choc électrique que les rats non hypoxiés.

Par contre si elle est pratiquée immédiatement après l'apprentissage, l'hypoxie provoque une amnésie rétrograde qui interfère avec ce qui a été appris le jour même (le nombre de réponses d'évitement diminue).

Les auteurs concluent, tout comme Galluscio et Grant (1976) que la mémoire devient plus résistante avec le temps. Ces 2 auteurs ont travaillé sur des rats albinos conditionnés durant 26 jours, à appuyer sur un levier pour recevoir un renforcement.

Le 27ème jour au lieu de recevoir le renforcement habituel, les rats reçoivent un choc électrique aux pattes lors de leur premier appui sur le levier (9 mA).

Ils sont alors, soit soumis à une hypoxie par décompression immédiatement après le choc électrique (groupe 1) ou après 10 minutes (groupe 2), soit ne sont pas soumis à l'hypoxie (groupe 3).

Le 28ème jour le nombre moyen de réponses du groupe 2 et 3 (ne différant pas significativement) est significativement inférieur à celui du groupe 1.

Cette expérience révèle bien une augmentation de la résistance de la trace mnésique avec le temps.

Sara et Lefèvre (1972) ont eux aussi trouvé des résultats qui vont dans ce sens lors d'une hypoxie immédiate.

De plus, ces auteurs ont étudié les effets de l'hypoxie progressive. Cette méthode consiste à diminuer graduellement en 15 minutes la concentration en oxygène de 21 à 3,5 % et à la maintenir à ce taux durant 10 minutes. Les résultats (fig. 18) montrent qu'une telle hypoxie induit tout comme l'hypoxie soudaine (directement 3,5 % O<sub>2</sub> durant 10 minutes) (fig. 19) une amnésie rétrograde; dans la mesure où les 2 types d'hypoxie sont appliquées





Fig. 20. - Représentation de l'appareil et de la procédure utilisée par Flohr (1979) pour étudier l'effet de l'hypoxie sur un évitement passif à essai unique.

Treatment of the experimental groups

Group	N <sup>a</sup>	Procedure	Training-treatment interval (min)	Training-retention test interval (hr)
1.	513	FSNT		24
2.1	37	FSH (8% O <sub>2</sub> in N <sub>2</sub> ; 5 min)	0	24
2.2	27	FSH	5	24
2.3	39	FSH	10	24
2.4	45	FSH	15	24
2.5	30	FSH	30	24
2.6	36	FSH	45	24
2.7	80	FSH	60	24
2.8	70	FSH	75	24
2.9	35	FSH	210	24
2.10	34	FSH	420	24
3.1	20	FS AIR (room air, 5 min)	0	24
3.2	10	FS AIR	5	24
3.3	23	FS AIR	10	24
3.4	14	FS AIR	15	24
3.5	16	FS AIR	30	24
3.6	21	FS AIR	60	24
3.7	32	FS AIR	75	24
4	62	NFS NT		24
5.1	34	NFSH (8% O <sub>2</sub> in N <sub>2</sub> ; 5 min)	0	24
5.2	34	NFSH	5	24
5.3	25	NFSH	10	24
5.4	74	NFSH	15	24
5.5	35	NFSH	30	24
5.6	39	NFSH	45	24
5.7	23	NFSH	60	24
5.8	33	NFSH	75	24
6.1	16	NFS AIR (room air, 5 min)	0	24
6.2	38	NFS AIR	5	24
6.3	23	NFS AIR	10	24
6.4	34	NFS AIR	15	24
6.5	62	NFS AIR	30	24
6.6	35	NFS AIR	45	24
6.7	20	NFS AIR	60	24
6.8	31	NFS AIR	75	24

Tableau 1. - N<sup>a</sup> : nombre d'animaux dans chaque groupe.

FS NT : choc aux pattes, pas de traitement.

FS H : choc aux pattes et hypoxie.

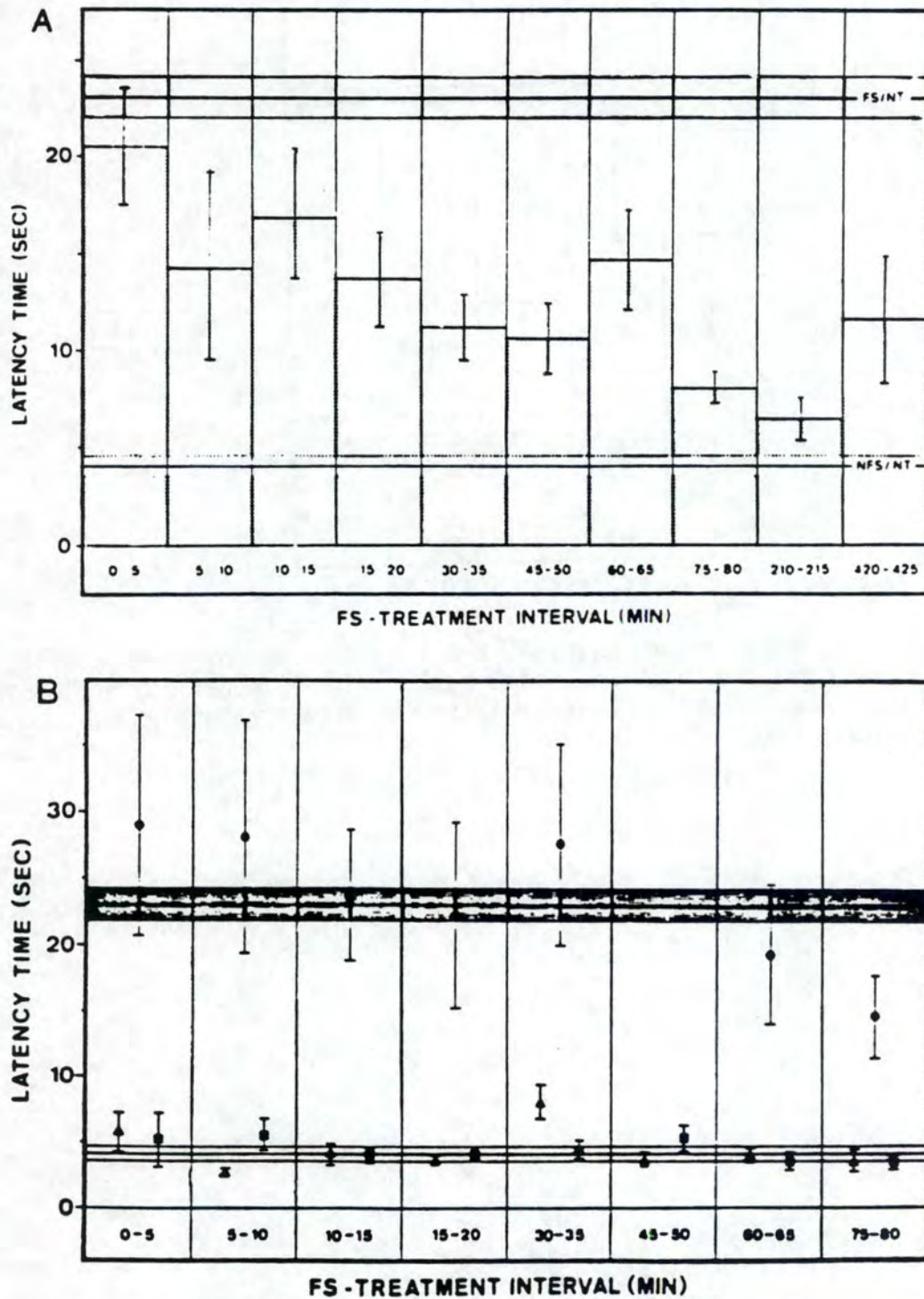
FS Air : choc aux pattes, puis hypoxie avec de l'air normal.

NFS NT : pas de choc aux pattes ni de traitement.

NFS Air : pas de choc aux pattes, puis hypoxie avec de l'air normal.

(Flohr, 1979).



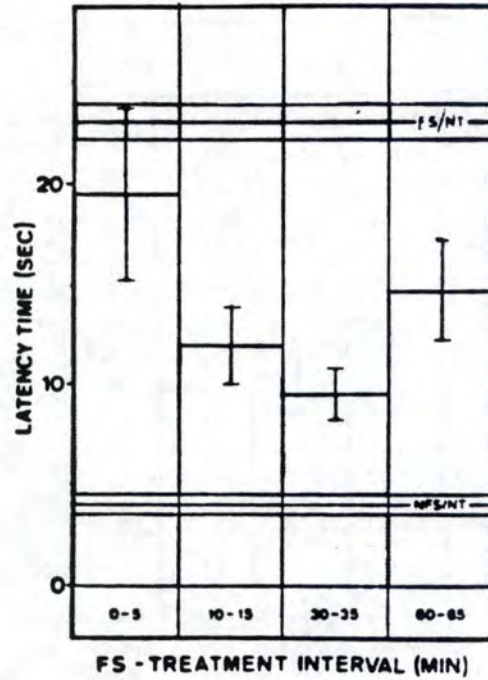


**Tableau 2.** - Effets du délai "apprentissage-traitement" sur l'hypoxie induisant une amnésie rétrograde.

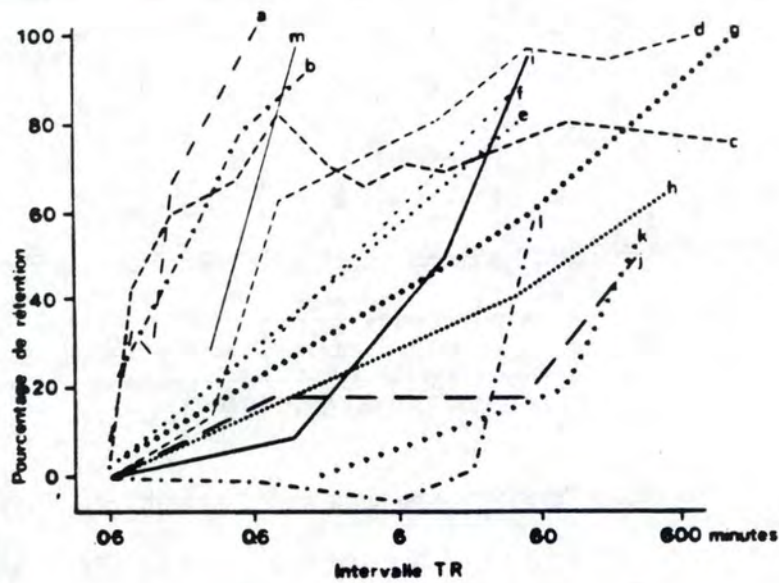
**A.** Temps de latence moyen (et erreur standard) pour les animaux soumis à l'hypoxie (8% O<sub>2</sub> dans N<sub>2</sub>) à différents intervalles post-apprentissage pour le groupe FSH. La ligne supérieure indique les résultats pour les groupes FSNT et NFSNT.

**B.** Temps de latence moyen pour les groupes contrôles FS Air (●), NFS Air (▲) et NFSH (■). La ligne horizontale = résultats pour les groupes FSNT et NFSNT.

(Flohr, 1979).



**Fig. 21.** - Effets de l'hypoxie sévère (5.5% O<sub>2</sub>). Les souris sont entraînées à une tâche d'évitement passif et subissent une hypoxie à des intervalles "apprentissage-traitement" différents. Le temps d'exposition est de 5 minutes. Le test de rétention est effectué 24 heures après l'apprentissage. (Flohr, 1979).



**Fig. 22.** - Exemple de 13 gradients d'amnésie rétrograde obtenus chez l'animal par différents expérimentateurs. L'échelle des temps étant logarithmique, noter l'extrême diversité des pentes. L'intervalle TR est le temps entre le traitement amnésiant et le test de rétention. (Albert, 1984).



immédiatement après la session d'apprentissage.

b) Expériences où l'hypoxie immédiate est ineffective :

Flohr (1979) a travaillé sur des souris de 3 mois, soumises à une tâche d'évitement passif à essai unique. L'appareillage consiste en une boîte au centre de laquelle se trouve une plateforme de hauteur ajustable, le sol est grillagé et électrifiable.

En début d'expérience, la souris est placée sur la plateforme (fig. 20). Celle-ci est abaissée jusqu'à 2,5 cm au-dessus du sol de la cage. Lorsque l'animal quitte la plateforme et pose ses quatre pattes sur le sol, il reçoit un choc électrique (1mA). On l'enlève alors de la cage et on lui applique un des traitements suivant : choc aux pattes avec hypoxie ou sans hypoxie, ou alors pas de choc aux pattes suivi ou non d'hypoxie (voir tableau 1). Un test de rétention est effectué après 24 h. On mesure le "temps de latence", c'est à dire le temps que met l'animal pour quitter la plateforme et pour poser de nouveau ses quatre pattes sur le sol.

L'hypoxie (8 %  $O_2$  dans  $N_2$ ), appliquée pendant 5 minutes, cause de considérables déficits de rétention (temps de latence beaucoup plus court que pour les rats du groupe contrôle correspondant), et ce, si l'hypoxie a lieu entre 5 et 420 minutes après la session d'apprentissage. Si l'hypoxie a lieu entre 0 et 5 minutes après la session, aucune amnésie significative n'est observée (Tableau 2). Ceci va à l'encontre des résultats antérieurs de ce même auteur (1976).

Il est à noter que dans la période 5-420 minutes, on n'observe aucun gradient dans les effets amnésiants induits par le traitement hypoxique. Durant cette période, le déficit de rétention est indépendant de l'intervalle entre l'apprentissage et le traitement.

Par ailleurs une augmentation du degré d'hypoxie (5,5 %  $O_2$ ) n'induit pas de changement majeur dans les résultats (fig. 21). Cependant selon Delacour (1987) de tels gradients temporels d'amnésie rétrograde ont été fréquemment obtenus : le niveau de rétention était fonction croissante du temps entre l'apprentissage et le traitement (fig. 22).

Ici, comme pour l'hypoxie à 8 %  $O_2$ , il n'y a pas d'effet amnésiant si l'hypoxie est pratiquée immédiatement après l'apprentissage.

Enfin, il faut signaler que si l'hypoxie est effectuée 30 à 60 minutes avant

Hypoxie---30 minutes ---- apprentissage ---- 24 h ---- test de rétention.

Hypoxie---60 minutes ---- apprentissage ---- 24 h ---- test de rétention.



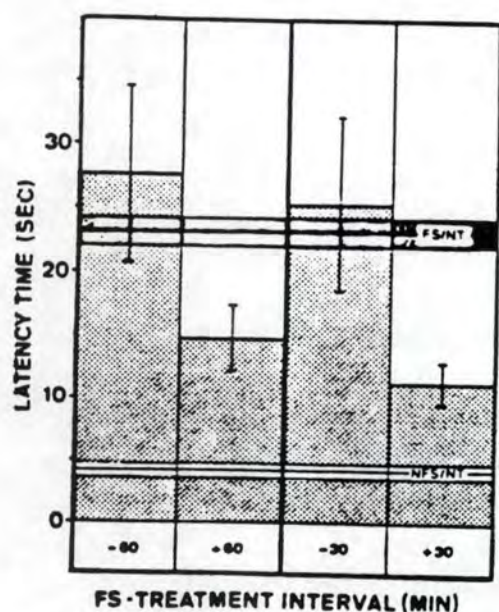


Fig. 23. - Effets anterogrades de l'hypoxie appliquée 30 ou 60 minutes avant ou après l'évitement à un essai. Le temps d'exposition est de 5 minutes. Le temps de latence est mesuré 24 heures après l'apprentissage. (Flohr, 1979).

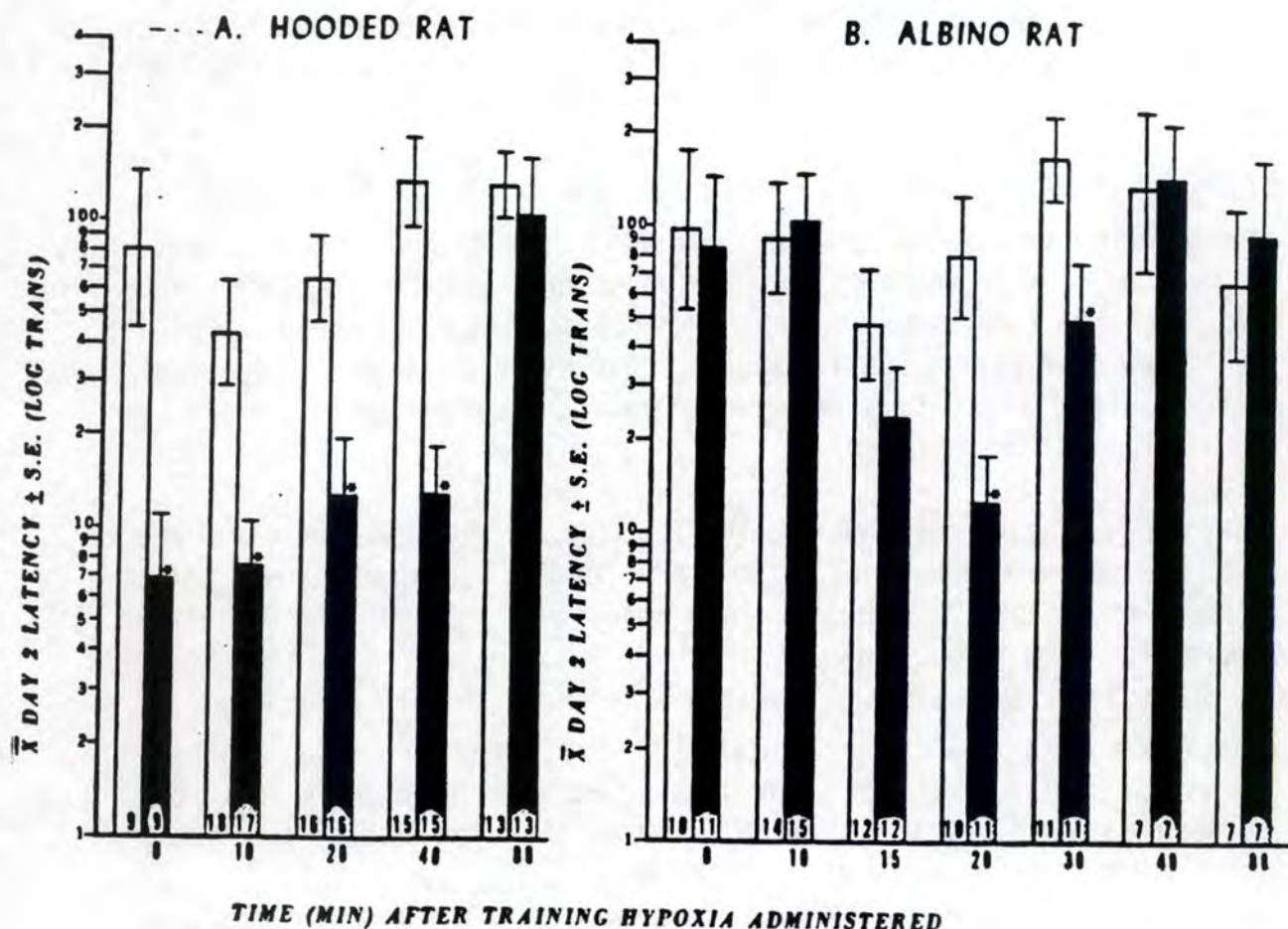


Fig. 24. - Moyennes des temps de latence (transformation logarithmique) le 2ème jour pour les rats contrôles (□) et les rats hypoxiés (■). Les chiffres inclus à la base des colonnes correspondent au nombre d'animaux de chaque groupe et les lignes horizontales représentent l'erreur standard à la moyenne.

\* = différences significatives ( $P < 0.001$ ) par rapport au contrôle. (Anderson et Robichaud, 1975).



et si le test de rétention a lieu 24 heures après, on n'observe pas de diminution dans le temps de latence.

Ce dernier résultat montre qu'une hypoxie pré-apprentissage ne perturbe pas les processus mnésiques. En d'autres mots, l'hypoxie ne produit pas d'amnésie antérograde (fig. 23).

#### c) Effet amnésiant de l'hypoxie sur 2 souches de rats.

Anderson et Robichaud (1975) ont travaillé sur des rats de 2 souches différentes : Long Evans Hooded et Charles River CD outbred albinos, âgés de 8 à 10 semaines.

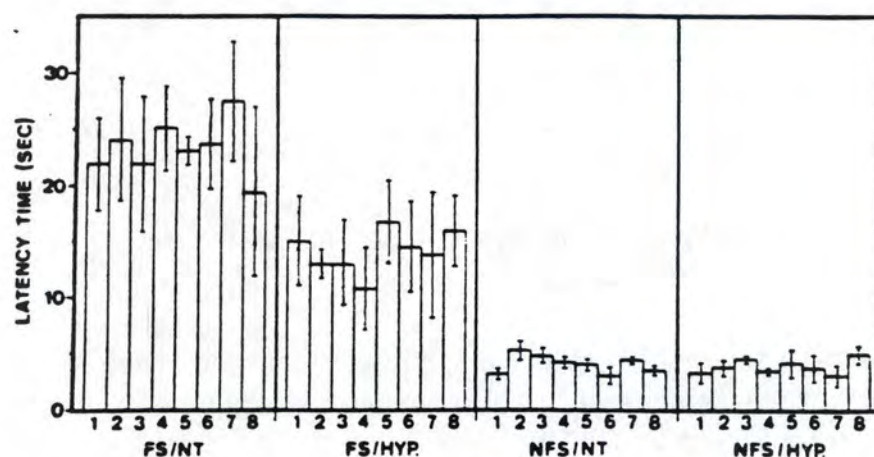
Le jour 1 les rats sont soumis à un essai unique d'évitement passif. On mesure le temps (temps de latence) que le rat met pour passer du côté isolé de sa cage au côté électrifié de la cage, les 2 étant séparés par une petite barrière (choc de 1,5 mA durant 1 seconde). Ensuite, les rats subissent une hypoxie 0, 10, 20, 40 ou 80 minutes après cet apprentissage.

Après l'apprentissage, on place le rat dans la chambre d'hypoxie équilibrée à 5 % d'O<sub>2</sub> (95 % N<sub>2</sub>). La concentration en oxygène est alors amenée à 3,5 % et est maintenue à cette concentration pendant 10 minutes. Enfin, on ramène la concentration d'oxygène au niveau normal (21 %) en 10 minutes.

Le jour 2, on mesure le temps de latence pour les différents groupes des 2 souches (fig. 24). De façon générale, on observe une augmentation du temps de latence pour tous les groupes contrôles du jour 2 par rapport au jour 1, ce qui atteste de la fixation mnésique des informations de la tâche effectuée le jour 1. Pour les rats Long-Evans, l'hypoxie est effective lorsqu'elle est pratiquée endéans les 40 minutes qui suivent la séance d'apprentissage : cela se traduit par une diminution significative du temps de latence (fig. 24). Par contre pour les rats Albinos, les seuls groupes où l'hypoxie montre un effet amnésiant sont ceux où elle est pratiquée entre 20 et 30 minutes après l'apprentissage (fig. 24).

On observe donc qu'il existe des différences entre les souches d'une même espèce, ce qui confirme les travaux de Barrett et Ray (1970). Ceux-ci observent que, pour l'acquisition, la souche d'une espèce est une variable dépendante significative. Selon Anderson et Robichaud (1975), il est possible, si l'on suit le concept courant de la consolidation mnésique, de dire que dans la souche Albinos il n'existe qu'une période réduite de consolidation durant laquelle l'hypoxie puisse interférer effectivement avec les processus de mémorisation.





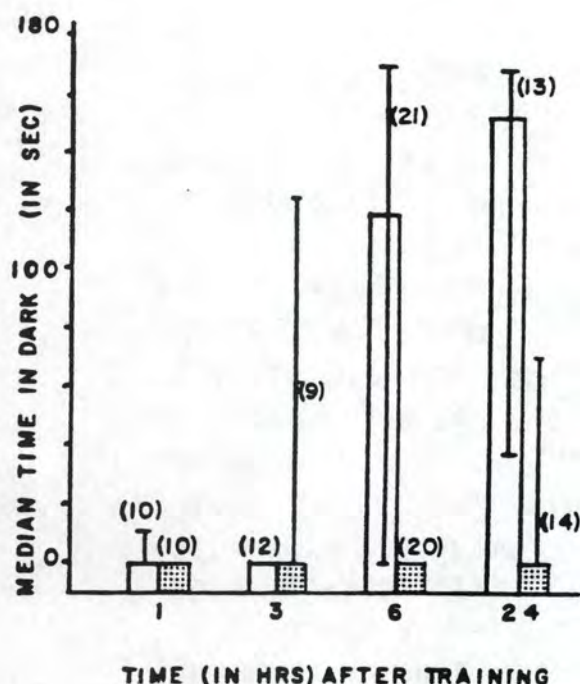
**Fig. 25.** - Permanence de l'hypoxie induisant l'amnésie rétrograde. Après une session d'apprentissage d'une évitement, les souris ont été soumises à l'un des traitements indiqués. Un test de rétention fut effectué après 45, 60, 210 et 360 minutes, 24 et 48 heures, 1 et 4 semaines pour des groupes indépendants (1-8).

FS/NT : choc aux pattes, pas de traitement.

FS/HYP : chocs aux pattes, hypoxie (8% O<sub>2</sub>, 10 min après le traitement).

NFS/NT : pas de choc aux pattes, pas de traitement.

NFS/HYP : pas de choc aux pattes, hypoxie.  
(Flohr, 1979).



**Fig. 26.** - Effet de l'hypoxie sur une tâche d'évitement passif chez le rat. Le test de rétention est effectué 1, 3 6 ou 24 heures après l'hypoxie immédiate. Le nombre d'animaux dans chaque groupe est indiqué entre parenthèse.  
(Sara, 1974).

HORIZONTAL AND VERTICAL ACTIVITY FOR EACH GROUP		
Group	n	Mean total displacements
HYP1	6	35
NHYP1	6	24
HYP6	6	22
NHYP6	6	16
HYP24	6	25
NHYP24	6	27

**Fig. 27.** - Activité motrice de rats ayant subi une hypoxie. Ces mesures sont effectuées 1, 6 ou 24 heures après l'hypoxie. (Sara, 1974).



## B Permanence de l'amnésie rétrograde induite par hypoxie

---

Dans une expérience du même type que celle décrite plus haut (§ A-b), Flohr (1979) a soumis des animaux à la même procédure expérimentale (évitement passif à essai unique, hypoxie à 8 % O<sub>2</sub> dans N<sub>2</sub>). Il montre que dans ces conditions les performances de rétention restent inférieures, quel que soit le délai d'application du test de rétention : 45, 60, 210 ou 360 minutes, 24 ou 48 heures, 1 ou 4 semaines post-apprentissage (fig. 25). Ces résultats suggérant une permanence des effets délétères de l'hypoxie sur la mémoire ne sont pas tout à fait en accord avec ceux que Sara (1974) a obtenu.

Elle a travaillé sur des rats Wistar (150 à 200 g) avec comme apprentissage une tâche d'évitement passif, comparable à celui utilisé par Bartus (1980) (fig. 6). Elle mesure le temps que met le rat à pénétrer dans le compartiment sombre (temps de latence).

Le rat est ensuite soumis à une hypoxie (3.5 à 4 % d'oxygène pendant 10 minutes). Un test de rétention a lieu 1, 3, 6 ou 24 heures après (fig. 26).

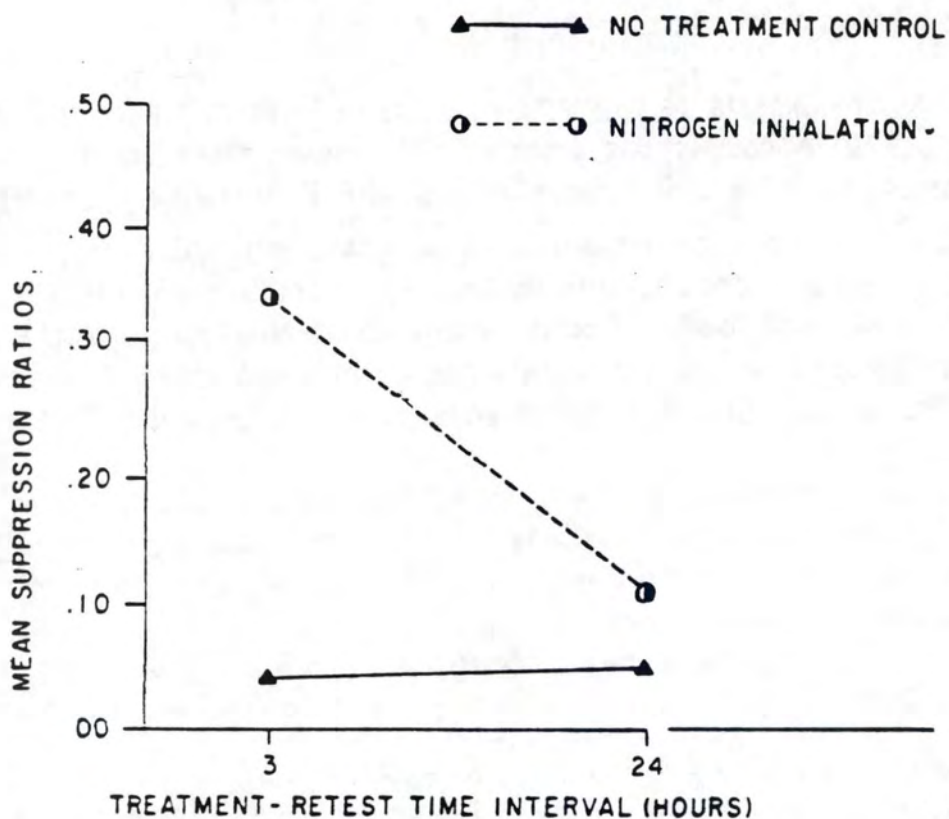
Apprentissage----	Hypoxie-----	<b>1 heure</b> -----	Test de rétention.
Apprentissage----	Hypoxie-----	<b>3 heures</b> -----	Test de rétention.
Apprentissage----	Hypoxie-----	<b>6 heures</b> -----	Test de rétention.
Apprentissage----	Hypoxie-----	<b>24 heures</b> -----	Test de rétention.

Lorsque le test de rétention est réalisé endéans les 6 heures consécutives à l'hypoxie, on n'observe pas de différence entre les rats hypoxiés et les rats "contrôles". Si on dépasse ce délai, les rats hypoxiés n'évitent plus le compartiment associé aux chocs électriques (1 mA).

Afin de connaître l'incidence de l'hypoxie sur les capacités motrices des rats, Sara a effectué une expérience complémentaire. Elle a placé les rats dans un compartiment équipé de cellules photoélectriques afin de mesurer les mouvements verticaux et horizontaux des rats et de comparer l'activité motrice des différents groupes.

Cette méthode ne lui a pas permis de mettre en évidence une modification de l'activité motrice spontanée 1, 6 et 24 heures après l'hypoxie (fig. 27). On ne peut donc imputer à un manque de mobilité le fait que le rat met plus de temps pour se rendre dans le compartiment sombre.

Ces résultats s'opposent aux conclusions de D'Andrea et Kesner (1973). Ils utilisent comme point de départ un conditionnement de type "renforcement continu" (chaque réponse est renforcée). Lorsque celui-ci est bien engrammé (14 jours-1 session quotidienne de 15 minutes), ils passent à l'étape suivante. Celle-ci consiste à remplacer le renforcement positif (la solution de sucrose) par un renforcement négatif (un choc électrique) lors des 5 dernières minutes de la session. Cette procédure est répétée jusqu'à obtenir la disparition des appuis entraînant le choc électrique. A ce moment,



**Fig. 28.** - Evolution du taux moyen moyen de suppression de réponses en fonction de l'intervalle de temps "traitement - test de rétention" pour des rats contrôles ou ayant subi un traitement hypoxiques.  
(D'Andrea et Kesner, 1973).



l'hypoxie est appliquée : l'animal est obligé de respirer de l'azote pur durant 25 secondes (perte de conscience après 15 secondes) (fig. 28).

On s'aperçoit alors que les appuis sur levier réapparaissent 3 heures après l'hypoxie et disparaissent 24 heures après, ce chez les mêmes rats. Les auteurs concluent qu'il est possible que l'hypoxie ne rompe que temporairement les processus de recouvrement mnésique.

Ceci rejoint l'hypothèse du recouvrement mnésique (ou "retrieval") qui suggère que ce ne sont pas les processus de fixation mnésique qui sont perturbés par les traitements amnésiants puisque la rétention de l'épreuve reste intacte pendant une durée assez longue (ici, 3 heures). Cette présence à court terme de la mémoire suggère que la trace a bien été enregistrée mais que le traitement amnésiant la rend temporairement inaccessible (Flohr, 1979; Thinès et Lempereur, 1984).

Des preuves cliniques montrent que l'on peut récupérer des informations antérieures à l'amnésie induite par l'hypoxie, comme c'est le cas pour l'amnésie traumatique (Fisher et Adams, 1964; Posner et Ziegler, 1960; Shuttleworth et Wise, 1973).

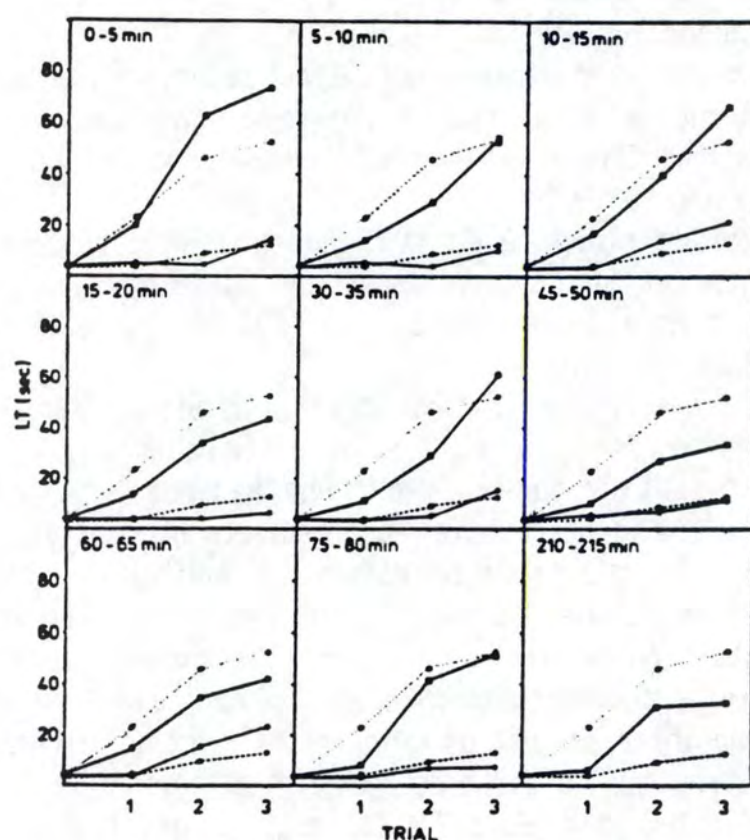
Par ailleurs, Sara a montré en 1973 que la simple réexposition d'un animal à l'environnement de l'apprentissage (pendant 3 minutes, 30 minutes avant le test de rétention) permet à celui-ci d'accomplir la tâche requise, sans être affecté par l'hypoxie.

Ceci semble suggérer que la remémoration aurait été facilitée par la réexposition à l'environnement expérimental. Cette remémoration lors de la réexposition ne peut être empêchée par une seconde hypoxie de même intensité et durée que la précédente. Ces résultats ne sont pas en accord avec le concept classique de consolidation qui voudrait que la deuxième exposition à l'hypoxie produise les mêmes perturbations que la première.

Ces résultats contredisent également l'hypothèse selon laquelle l'hypoxie agirait en produisant des changements dans l'état du cerveau. Le rejet de cette hypothèse permet d'expliquer les remémorations observées immédiatement après que la perte de mémoire ait été mise en évidence. Comme explication possible, Sara (1973) suggère que l'hypoxie ne peut empêcher l'acquisition des éléments de la situation d'apprentissage, mais qu'elle peut empêcher l'organisation subséquente dans un système fonctionnel existant.

Par ailleurs, Gold et King (1974), King et Glaser (1970) et Haycock et al. (1973) soutiennent qu'une remémoration post-amnésie ne contredit pas nécessairement la théorie de la consolidation si cette remémoration se produit chez des animaux ayant une amnésie partielle (la consolidation ayant alors été réalisée mais de façon incomplète). A ce propos, Flohr (1979) note lui aussi que l'hypoxie produit seulement une amnésie partielle dans la plupart des cas. Les différents travaux de Sara ne permettent donc pas à eux seuls de rejeter l'hypothèse de la consolidation.





**Fig. 29.** - Effets de l'hypoxie sur l'apprentissage d'un évitement passif. Les souris reçoivent une combinaison répétée "apprentissage-traitement". Les procédures et le nombre d'animaux dans les différents groupes sont repris dans le tableau 1.

●.....● FSNT : intervalle entre l'apprentissage et le traitement comme  
 ■——■ FSH : Indiqué, exposition de 5 minutes.

●----● NFSNT : intervalle entre l'apprentissage et le traitement comme  
 ●——● NFSH : Indiqué.

(Flohr, 1979).



### C. Modulation des effets amnésiants induits par l'hypoxie.

---

Certaines expériences ont démontré que l'amnésie pouvait être modifiée par des événements physiologiques et environnementaux se produisant avant le traitement hypoxique ou avant le test de rétention.

Sara et Lefèvre (1973) ont étudié la différence d'effet qu'a l'hypoxie sur des rats entraînés à une tâche d'évitement passif à un essai suivant que les rats sont familiarisés ou non avec l'environnement expérimental. Les résultats indiquent que cette familiarisation est nécessaire pour que l'hypoxie induise une amnésie rétrograde, ce qui semble assez paradoxal. On retrouve ce paradoxe chez David-Remacle (1973). Celle-ci montre que, dans un apprentissage similaire, l'injection d'eau distillée 35 minutes avant le dernier entraînement, protégeait les rats contre les effets de l'hypoxie.

Au vu de ces résultats, Sara et Lefèvre (1973) et David-Remacle (1973) ont proposé un nouveau concept. Elles suggèrent que la trace mnésique d'un événement ne dépend pas seulement du temps de consolidation, mais aussi des expériences antérieures et ultérieures. La nouvelle information n'est pas fixée seule, elle est "intégrée dans une mémoire à long terme préétablie, faite d'expériences passées, qui n'ont jamais été consolidées mais qui évoluent dans une réorganisation dynamique perpétuelle."

La figure 29 présente les résultats d'une expérience comparable à celle de Flohr (1979, cfr. 1.1.2. A.b) : choc électriques - hypoxie, avec des tests de rétention effectués sur les mêmes souris après 24, 48 et 72 heures. Les résultats révèlent une disparition des effets de l'hypoxie sur la formation mnésique. Après 3 essais, il n'y a plus de différence entre les temps de latence des groupes hypoxiés ou non. Cette conclusion se vérifie pour tous les intervalles testés.

De même, lors d'apprentissage à essais multiples, l'hypoxie ne parvient pas à produire l'amnésie. Elle ralentit simplement l'acquisition de la valeur maximale de la consolidation mnésique.

Ces résultats corroborent ceux de Ledwith (1967). Il a étudié les effets de l'hypoxie, pour différents niveaux d'oxygène (entre 21 % et 9 %), sur l'acquisition d'un évitement à navette. Il s'agit d'un évitement où l'animal doit passer d'un compartiment à l'autre de la cage pour éviter un choc électrique.

Il s'est aperçu, lorsque les sessions expérimentales sont répétées, que les différences existant au départ entre les groupes ayant subi des hypoxies et les groupes contrôles disparaissent.

**Pour synthétiser l'ensemble de ces résultats, on peut dire que :**

- l'hypoxie réalisée à des degrés tolérables (jusqu'à 9 % d'oxygène) n'induit qu'une amnésie partielle.
- l'hypoxie est dépendante du temps : l'application avant l'entraînement ne produit pas l'amnésie et les résultats obtenus pour les hypoxies post-entraînement (à différents intervalles de temps) sont controversés.
- l'hypoxie induisant l'amnésie rétrograde n'est pas nécessairement permanente et peut être modifiée par des expériences pré- et post-apprentissages.
- Il a été démontré que lorsque l'hypoxie est appliquée répétitivement lors d'un apprentissage d'évitement passif, l'effet amnésiant disparaît.



## 2. Modulations des neurotransmetteurs liées au vieillissement cérébral.

Depuis la découverte du premier neurotransmetteur (l'acétylcholine) par Loewi en 1921, on répertorie aujourd'hui plus de 50 substances remplissant les fonctions de neurotransmetteur. Ce champ d'étude est donc fort vaste et nous ne pouvons, dans le cadre de ce mémoire, envisager tous les systèmes de neurotransmetteurs. Nous nous limiterons ici au système cholinergique, neuromédiateur pour lequel les informations sont les plus concordantes quant à son rôle dans les fonctions d'apprentissage et de mémoire.

Dans ce chapitre, nous étudions les modifications cholinergiques induites par l'apprentissage (§ 2.1.). Nous analysons ensuite les modifications de ce même système apparaissant au cours du vieillissement (§ 2.2.). Enfin, dans un troisième temps, nous précisons l'impact de l'hypoxie sur le système cholinergique (§ 2.3.).

### 2.1. Modulations du système cholinergique lors de l'apprentissage.

L'expérimentation animale a permis de tester, sans les contraintes cliniques rencontrées avec les sujets humains, une large variété de drogues actives sur le système cholinergique. Ces expérimentations ont pu être réalisées avec de larges gammes de doses et de voies d'administration, allant des injections intrapéritonéales aux injections intracérébrales. Ces différentes approches offrent des possibilités d'expérimentation presque infinies.

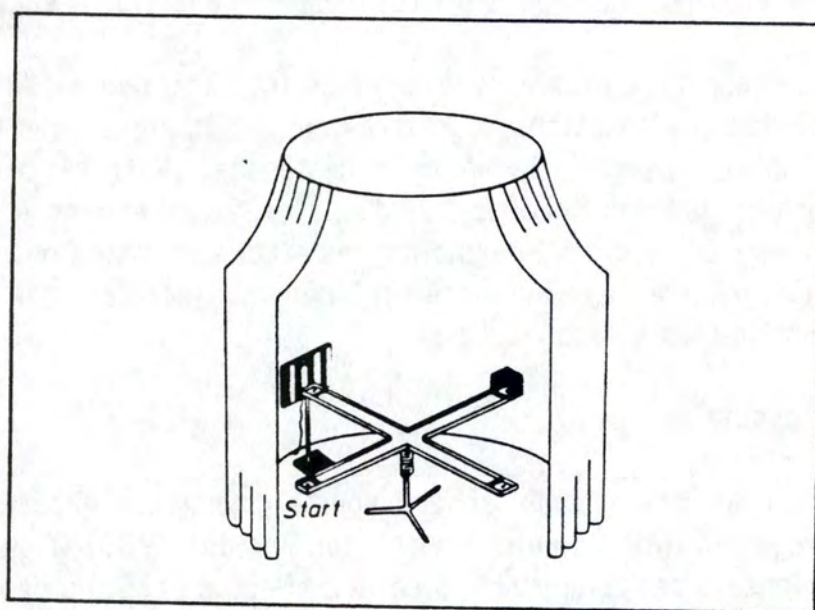
Cependant elle rencontre plusieurs difficultés incontournables. Ainsi, il est difficile d'étudier des fonctions cognitives aussi complexes que celles impliquées dans l'apprentissage et la mémoire, de dégager ce qui est propre à la mémoire des processus non spécifiques, d'extrapoler à l'homme à partir des données provenant de l'animal. Néanmoins, les études animales ont, entre autre, permis de mettre en évidence le rôle primordial que joue l'acétylcholine dans la formation mnésique.

#### A. Evitement passif.

Schindler et al. (1984) ont utilisé des souris pour leurs expériences, dans un appareillage similaire à celui utilisé par Bartus (1980) (fig. 6). La procédure expérimentale est comparable à celle de Bartus (1980) à ceci près qu'une injection de scopolamine est pratiquée 5 minutes avant la séance d'évitement passif à un essai. (La scopolamine est un agent antimuscarinique). Le test de rétention est réalisé 24 heures plus tard.

Lors du test de rétention, on constate que le temps de latence (temps mis pour pénétrer dans le compartiment sombre) est considérablement réduit pour les souris traitées à la scopolamine (250 sec. pour les souris contrôles, 50 sec. pour les souris traitées à la scopolamine). Ceci démontre que la





**Fig. 30.** - Le labyrinthe est représenté comme lors de l'habituation. Une boîte est placée au bout du bras contenant le renforcement. Le point de départ est toujours placé au même endroit. L'indication visuelle est placée aléatoirement. (Soffié et al., 1986).



scopolamine induit une amnésie.

Spencer et Lal (1983) nous rapportent des résultats d'expériences similaires réalisées par différents chercheurs (Buresova et al., 1964; Bohdanecky and Jarvik, 1967; Glick et Zimmerberg, 1972; Hamburg et Fulton, 1972). Ceux-ci ont observé une réduction du temps de latence lorsqu'une injection de scopolamine ou de physostigmine (inhibiteur de la cholinestérase) est pratiquée avant le premier essai. Buresova et al. (1964) ne trouvent aucun déficit de rétention lorsque l'atropine (agent cholinomimétique) est administrée avant le deuxième essai. Enfin, Glick et Zimmerberg (1972) ainsi que Bohdanecky et Jarvik (1967) ont obtenu des résultats contradictoires lorsqu'ils ont administré l'anticholinergique (scopolamine hydrobromide) immédiatement après le premier apprentissage. Les premiers observent des déficits de rétention lorsqu'on effectue ces tests 1, 2 et 7 jours après l'apprentissage; les seconds n'en observent pas. Ces différences résultent peut-être de l'utilisation de doses différentes de scopolamine (1 mg/kg pour les premiers, 10 mg/kg pour les seconds), une trop forte dose pouvant en effet produire des effets non-spécifiques. Selon Spencer et Lal (1983), il n'est pas évident que les antimuscariniques aient un effet sur la phase de consolidation lors d'une tâche d'évitement passif. Le manque d'efficacité des cholinolytiques lorsqu'ils sont administrés lors de la phase de consolidation contraste avec l'efficacité de ces agents lorsqu'ils sont administrés avant l'apprentissage. Pour Spencer et Lal (1983) ces observations montrent que la perturbation de la phase de consolidation n'est pas le principal effet des cholinolytiques.

Par ailleurs, Fulton et Hamburg (1972) ont mis en évidence que l'amnésie induite par la physostigmine peut être supprimée par une réexposition à un des aspects contextuels de la l'apprentissage (la chambre, le choc électrique,...). Il s'agirait donc d'un problème de récupération de l'information (retrieval). Pour Spencer et Lal (1983), les antimuscariniques perturbent la performance en interférant avec les processus dynamiques d'encodage et de récupération des associations.

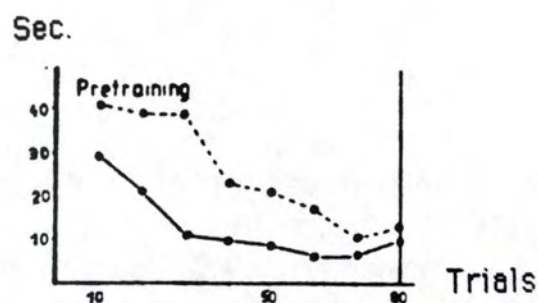
#### B. Apprentissage spatial complexe.

---

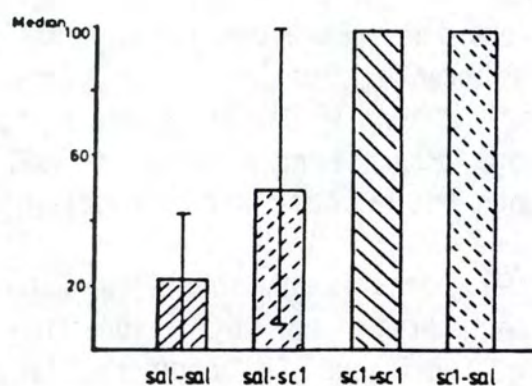
Soffié et al. (1986) ont étudié les effets de la scopolamine sur l'acquisition d'un apprentissage complexe. Ils utilisent des rats Wistar mâles de 4 à 6 mois et un labyrinthe en croix. Lors de la phase d'habituation au labyrinthe, celui-ci comprend une indication visuelle interne (une lampe clignotante) ainsi qu'une boîte hexagonale placée au dessus du renforcement (fig. 30). Dans cette expérience, le rat doit aller dans le bras du labyrinthe situé à droite du repère visuel. Lors de l'habituation, la boîte placée au dessus du renforcement constitue un repère supplémentaire.

Durant la phase d'habituation, les rats sont répartis en 2 groupes, l'un recevant de l'eau physiologique tandis que l'autre reçoit de la scopolamine.





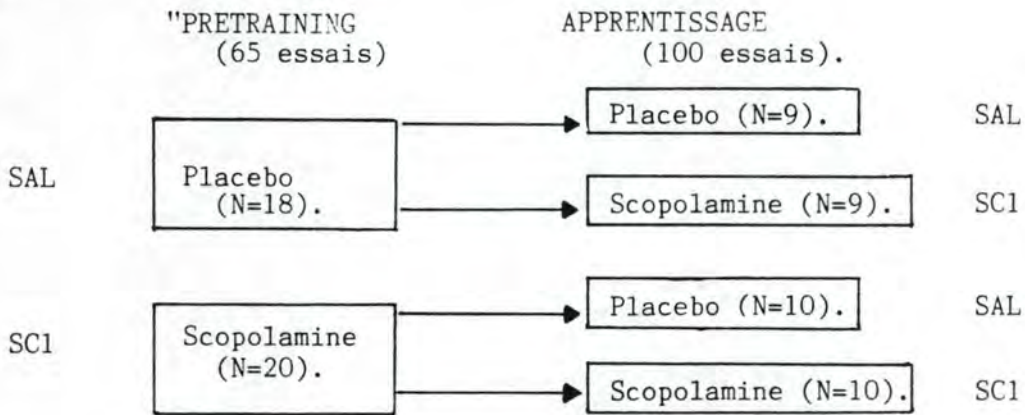
**Fig. 31.** - Evolution du temps mis pour quitter le point de départ lors des essais de la phase de "pretraining" pour les rats traités à la scopolamine (●—●) ou à l'eau physiologique (○---○). (Soffié et al., 1986).



**Fig. 32.** - Pourcentage de bonnes réponses au cours des séances de l'apprentissage de l'orientation spatiale, selon les traitements appliqués pendant le "pretraining" et l'apprentissage. (Soffié et al., 1986).



Durant la phase d'apprentissage proprement dit, les 2 groupes sont divisés en 2 sous-groupes recevant soit de l'eau physiologique soit de la scopolamine (1 mg/kg).



De ces expériences, Soffié et al. (1986) concluent que :

- puisque les rats traités à la scopolamine quittent plus rapidement le point de départ lors de la phase d'habituation (fig. 31), c'est qu'ils utilisent une stratégie simple, c'est à dire : repère de la boîte surplombant le renforcement. Par la même, les rats ne maintiendraient pas leur attention assez longtemps pour enregistrer la relation spatiale qui existe avec d'autres stimuli. Dans ce cas, une généralisation de la phase d'habituation vers l'apprentissage serait impossible.
- l'absence d'effets significatifs de la scopolamine quand elle est administrée après la phase d'habituation montre que celle-ci n'a pas d'effet sur une discrimination spatiale partiellement acquise (fig. 32).
- les résultats montrent que les animaux traités avec de la scopolamine sont capables d'utiliser une stratégie basée sur des repères simples (tels que la boîte placée au-dessus du renforcement), ou sur des repères plus complexes si ce type de stratégie a été acquise au préalable.

Globalement, ces résultats vont à l'encontre de l'hypothèse qui voudraient que ce soient des anomalies de la perception qui soient responsables des déficits observés.

#### C. Labyrinthe en Y.

Stanes et al. (1976) ont étudié les effets de doses variables de physostigmine sur l'apprentissage d'une habitude renforcée positivement jusqu'à 28 jours après l'apprentissage. Ils ont utilisés 150 rats Wistar âgés de 90 jours.

Les 150 rats sont répartis en 5 groupes de 30 rats correspondant à 5 intervalles entre l'apprentissage et le test de rétention (1, 4, 7, 14 ou 28 jours). Ces groupes de 30 rats sont chacun répartis en 3 groupes de 10 rats,



en fonction du traitement médicamenteux : eau physiologique, 0.2 ou 0.1 mg/kg de physostigmine salicylate (injection 30 minutes avant le test de rétention).

Pour leurs expériences sur l'apprentissage, ces auteurs utilisent un labyrinthe en Y dont chaque branche contient une lampe ainsi qu'une cuvette pouvant recueillir une solution de sucrose.

La première étape consiste à apprendre aux rats à boire une solution de sucrose dans la branche éclairée du labyrinthe. Sur base de l'étude de Deutsch (1971), Stanes et al. (1976) considèrent que l'apprentissage est acquis quand les rats ne font plus d'erreur pendant 10 essais. De plus, ils écartent les rats pour qui il faut moins de 15 essais ou plus de 70 essais pour acquérir l'apprentissage. La figure 33 révèle que, contrairement à l'étude réalisée par Deutsch en 1971, le groupe contrôle montre une rétention optimale le 4ème jour et pas le 7ème. Ces données n'indiquent pas de déclin dans la performance le 28ème jour. Avec de petites doses de physostigmine, l'affaiblissement de la rétention se produit le jour 4 et 7. Les doses plus élevées n'affectent pas la performance dans les intervalles de temps testés.

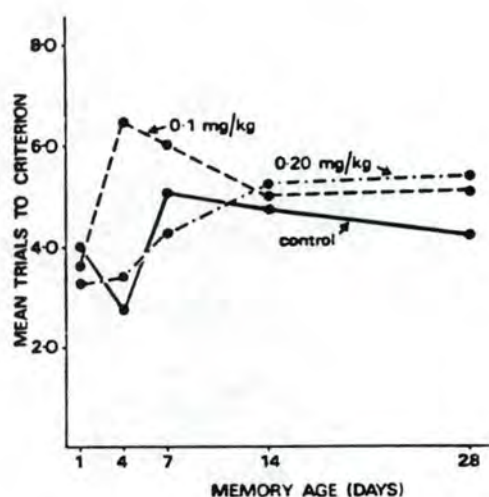


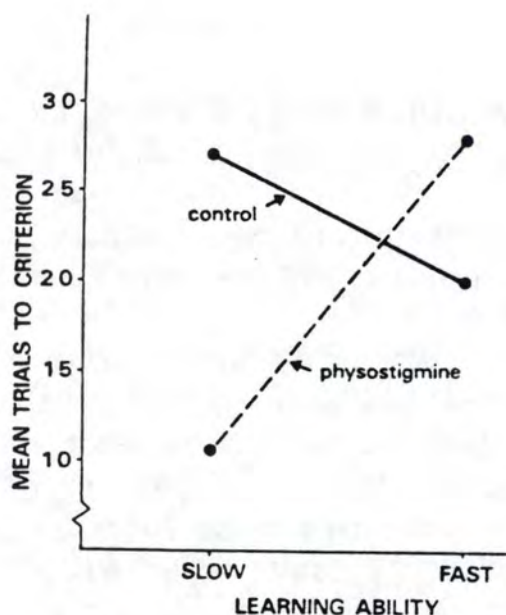
Fig. 33. - Nombre d'essais (moyenne) nécessaires pour atteindre à nouveau le critère de 10 essais consécutifs sans erreur, sous deux doses de physostigmine (Stanes et al., 1976).

Ces données confirment les travaux de Deutsch (1971), pour qui le point où la physostigmine induit le plus de perturbation coïncide avec le point de rétention maximale du groupe contrôle (jour 4).

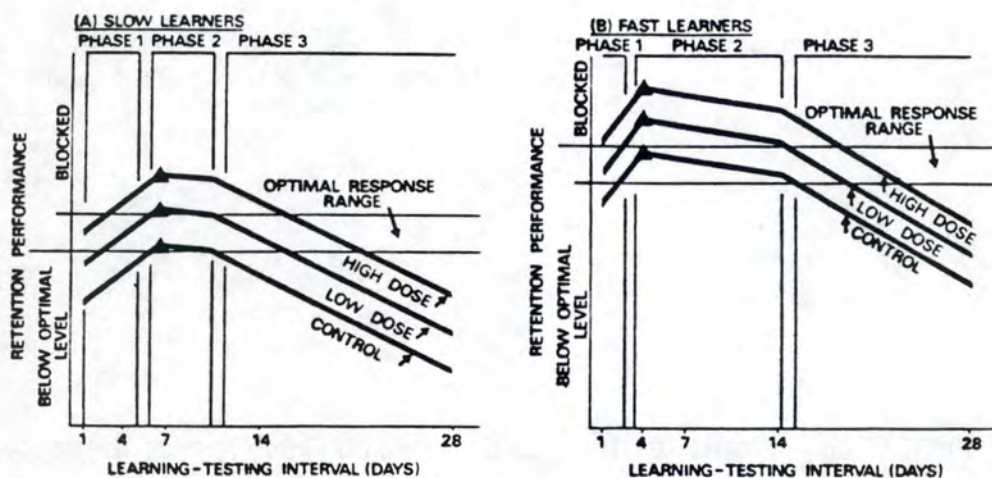
Deutsch (1974) et d'autres avant lui ont mis en évidence des différences individuelles considérables dans les possibilités d'apprentissage. Stanes et al. (1976) ont profité de l'existence de ces différences pour étudier l'évolution temporelle des changements dans les niveaux d'Ach. Deutsch (1971) a précédemment postulé que la mémoire à long terme se scinde en 3 phases :

- phase I (1-4 jours après l'apprentissage) : efficacité synaptique suboptimale.





**Fig. 34.** - Nombre d'essais (moyenne) nécessaires pour atteindre à nouveau le critère de 10 essais consécutifs sans erreur pour les rats "lents" et "rapides" à apprendre ayant reçu 0.1 mg/kg de physostigmine. (Stanes et al., 1976).



**Fig. 35.** - Modèle de la transmission synaptique montrant l'effet de la physostigmine sur la rétention. (Stanes et al., 1976, modifié à partir de Deutsch, 1971).



- phase II (7-14 jours après l'apprentissage) : efficacité synaptique optimale.
- phase III (à partir de 28 jours après l'apprentissage) : l'efficacité synaptique décline.

Dans leur expérience, Stanes et al. (1976) ont examiné les effets de l'administration de petites doses de physostigmine (0.1 mg/kg) sur la rétention 4 jours après l'apprentissage. Pour cela, ils ont utilisés des rats désignés comme "lents à apprendre" (ceux pour qui il a fallu le plus de séances pour qu'ils atteignent le critère de 10 essais consécutifs renforcés : 25% de l'échantillon) et "rapides à apprendre" (25% de l'échantillon).

La figure 34 montre que, comparé au groupe contrôle (eau physiologique), le groupe physostigmine "lents à apprendre" a une rétention facilitée au jour 4, alors que le groupe physostigmine "rapides à apprendre" montre une rétention affaiblie au jour 4.

Afin d'étudier le lien qui existe entre la dose et l'effet observé, Stanes et al. (1976) réalisent l'expérience suivante : des rats lents et rapides à apprendre sont assignés à un des 3 intervalles "apprentissage--test de rétention" (4, 7 et 35 jours) et à un des 3 traitements médicamenteux (eau physiologique, 0.05 et 0.2 mg/kg de physostigmine). Les résultats confirment les découvertes de Deutsch (1971) à savoir :

- on observe des variations temporelles dans la rétention des groupes contrôles.
- la physostigmine induit un affaiblissement significatif de la rétention chez les rats "rapides à apprendre" le jour 4 pour une dose de 0.05 mg/kg et le jour 7 pour une dose de 0.2 mg/kg. Chez ces mêmes rats, elle induit une facilitation le 35ème jour pour la dose de 0.2 mg/kg.
- la physostigmine induit une facilitation significative de la rétention chez les rats "lents à apprendre" le 4ème jour pour la dose de 0.05 mg/kg et le 35ème jour pour la dose de 0.2 mg/kg.

Trois aspects de ces données sont intéressants pour l'interprétation des résultats (fig. 35) :

- 1° Les groupes contrôles "lents" et "rapides" montrent une similarité dans l'évolution de leur performance : un optimum (phase II) est suivi d'un déclin (phase III). Cependant, la durée absolue de ces phases varie selon les possibilités initiales d'apprentissage. Ainsi, la phase II est plus vite atteinte et dure plus longtemps pour les rats "rapides à apprendre".
- 2° La physostigmine a des effets identiques chez les rats "lents" et "rapides à apprendre" en ce sens qu'elle tend à affaiblir la performance si elle est administrée en phase II tandis qu'elle a l'effet inverse si elle est administrée en phase III. Elle augmente la performance lors de la phase I, tout au moins chez les rats "lents à apprendre".
- 3° L'importance des effets n'est pas simplement fonction de la dose utilisée, mais aussi du moment où elle est administrée.



De ces différentes expériences étudiant les modulations cholinergiques accompagnant l'apprentissage (évitement passif, discrimination spatiale complexe, labyrinthe en Y), il ressort que :

- le système cholinergique intervient de façon primordiale dans le fonctionnement de la mémoire. Un des meilleurs arguments résulte de la perturbation de la rétention mnésique par les agents anticholinergiques.
- la physostigmine (inhibiteur de la cholinestérase) facilite ou perturbe la mémoire. Son action dépend de la dose utilisée et du moment de l'administration ou, plus précisément, du temps qui s'est écoulé entre le moment où l'apprentissage a été acquis et le moment où l'injection de physostigmine est suivie du test de rétention.
- par ailleurs, les études de Stanes et Brown nous montrent que lorsqu'on teste les effets de substances telles que la physostigmine, il ne faut pas tenir compte uniquement de l'intervalle "apprentissage-test de rétention" et des doses employées, il faut également envisager les différences dans les possibilités individuelles d'apprentissage.

Dans le paragraphe qui suit, nous étudions les répercussions de l'âge sur le système cholinergique et par la même, sur la mémoire.

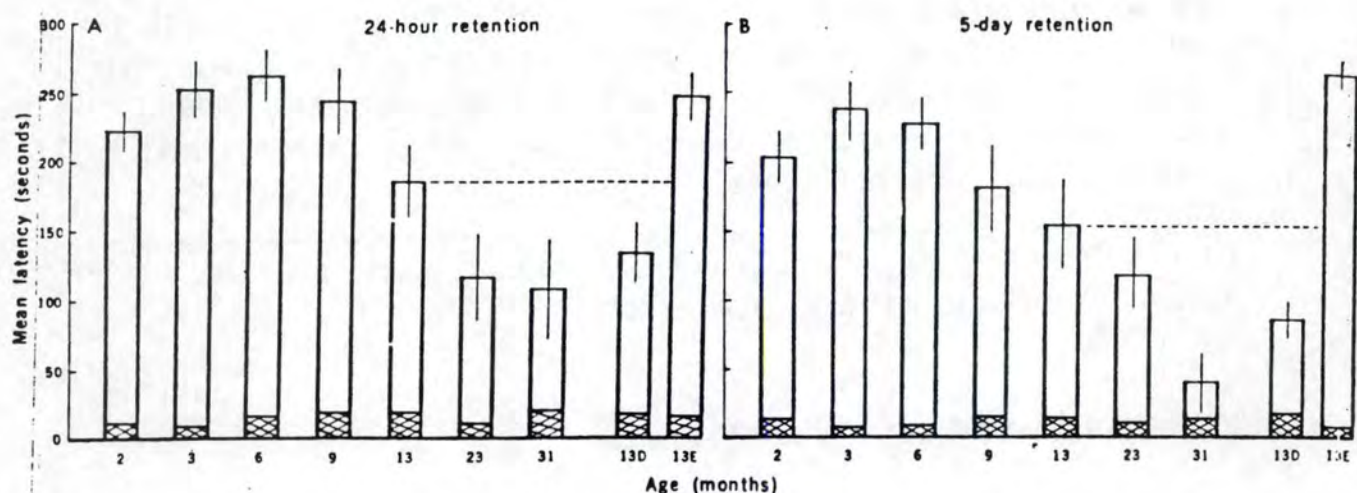
## 2.2. Neurotransmetteurs et vieillissement.

Différents auteurs ont montré que les perturbations du système cholinergique cérébral devaient expliquer, au moins en partie, les affaiblissements mnésiques accompagnant le vieillissement. Cette affirmation, basée sur des données **psychopharmacologiques** (Drachman et Leavitt, 1974; Bartus et Johnson, 1976; Drachman, 1977; Bartus et al., 1978), **biochimiques** (Perry et al., 1977; Davies et Verth, 1978; Perry et al., 1978; Reisne et al., 1978) et **neurophysiologiques** (Lippa et al., 1979), a favorisé le recours aux manipulations du système cholinergique pour traiter ces réductions des capacités de mémoire et d'apprentissage.

Dans la mesure où les opérations cérébrales impliquées dans l'apprentissage se traduisent par des modifications du système cholinergique (cfr. 2.1.), il est intéressant de voir si le vieillissement cérébral se traduit lui aussi par des modifications du système cholinergique cérébral.

### A. Manipulation des précurseurs du système cholinergique.

-----  
Bartus et al. (1980) ont étudié les répercussions d'un régime

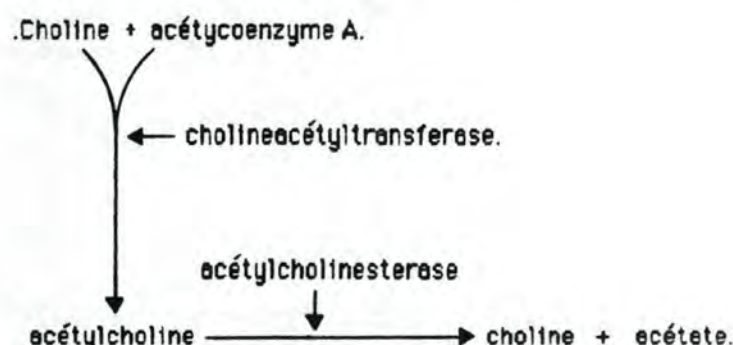


**Fig. 36.** - Rétention d'une tâche d'évitement passif à essai unique au cours de la vie de souris. La rétention est exprimée en temps de latence. La partie hachurée des colonnes correspond aux temps de latence obtenus le 1er jour : aucune différence n'est à noter dans les différents groupes d'âge. Lors du test de rétention, une diminution significative du temps de latence apparaît en fonction de l'âge des souris. Les pointillés horizontaux indiquent la différence obtenue pour les souris âgées de 13 mois, selon qu'elles ont un régime normal (13), appauvri (13 D) ou enrichi (13 E) en choline. (Bartus et al., 1980).



différentiel en choline sur la rétention d'une tâche d'évitement passif à essai unique chez la souris (procédure d'apprentissage: voir 1.1.C).

Rappelons tout d'abord que l'acétylcholine (Ach) est synthétisée au cours



d'une étape enzymatique unique qui fait intervenir deux substances présentes partout dans l'organisme : la choline et l'acétyl-coenzyme A. La synthèse de l'Acétylcholine est médiée par la cholineacétyltransferase tandis que l'acétylcholinesterase est responsable de sa dégradation.

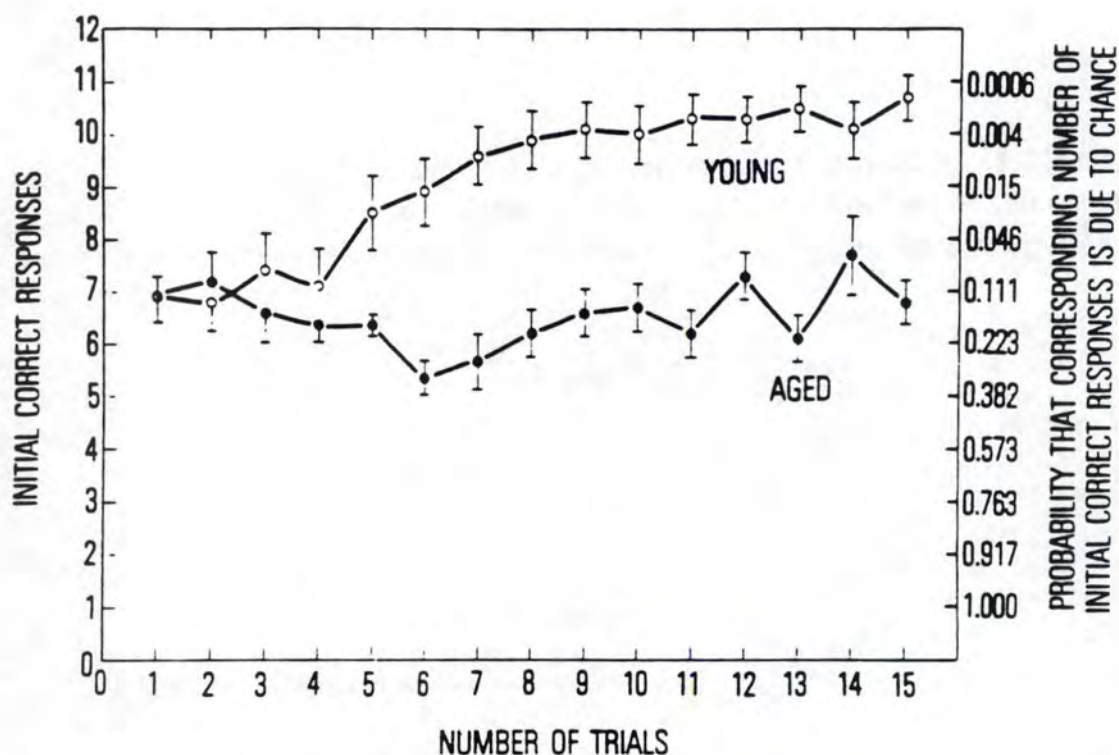
Bartus a divisé le groupe des souris de 13 mois en 3 sous-groupes. Le premier (sous-groupe "13") a reçu une alimentation contenant une proportion normale de choline. Le deuxième sous-groupe (13 E) a reçu dès 8.5 mois une alimentation riche en choline. Le troisième sous-groupe (13 D) quant à lui a reçu dès 8.5 mois une alimentation pauvre en choline.

Les résultats repris à la figure 36 montrent clairement que la performance réalisée par les souris du sous-groupe 13 E (riche en choline) est supérieure à celle du sous-groupe 13, lequel a une performance supérieure à celle du sous-groupe 13 D pauvre en choline). Ces résultats sont valables si le test de rétention est effectué 24h ou 5 jours après l'apprentissage. On notera cependant que les différences entre les sous-groupes sont plus accentuées si le test de rétention est effectué 5 jours après l'apprentissage.

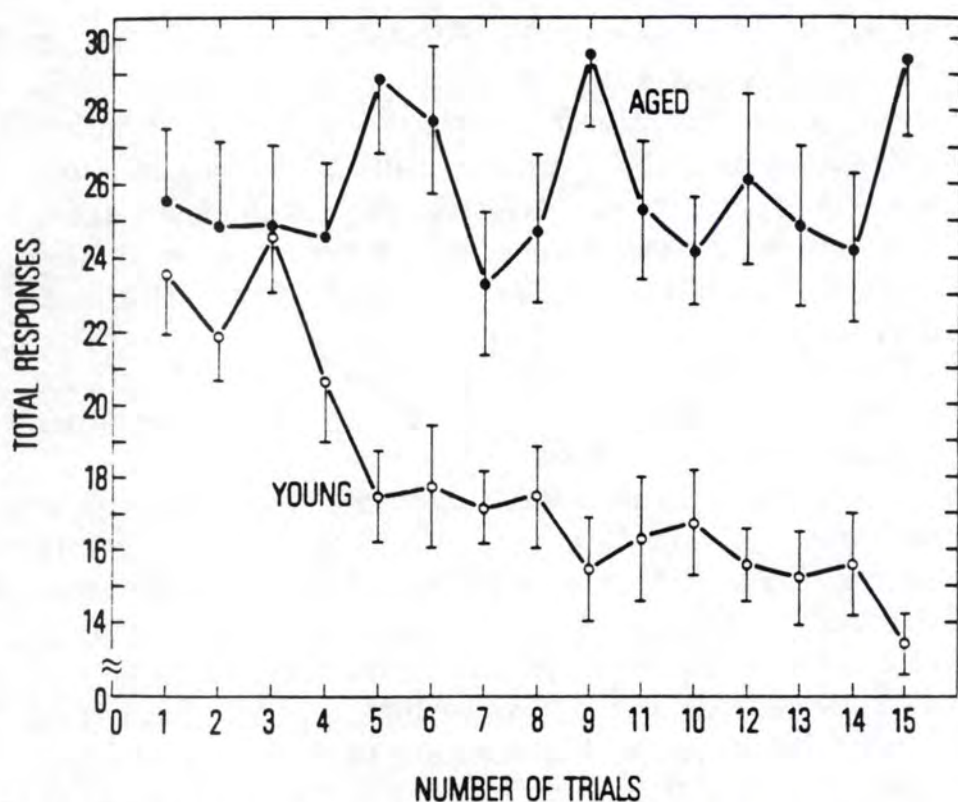
De plus on s'aperçoit que ces changements comportementaux sont quantitativement et qualitativement similaires à ceux survenant normalement au cours de la vie de la souris.

Pour Bartus et al. (1980), les perturbations du système cholinergique contribuent, au moins partiellement, à l'induction des affaiblissements cognitifs. Dès lors les résultats décrits ci-dessus permettent d'envisager sérieusement la modulation des changements comportementaux relatifs à l'âge, par un contrôle à long-terme de la disponibilité des précurseurs.

Cependant, comme le souligne Bartus, il se peut que les perturbations du système cholinergique, induites par le vieillissement, rendent le cerveau âgé incapable de répondre à la stimulation de précurseurs supplémentaires aussi bien que ne le fait un cerveau jeune.



**Fig. 37.** - Effet de l'âge sur le nombre initial de réponses correctes effectuées au cours des différents essais dans le labyrinthe en étoile. L'échelle verticale à droite donne la probabilité que le nombre initial de bonnes réponses soient dû au hasard. (Ingram et al., 1981).



**Fig. 38.** - Effet de l'âge sur le nombre de réponses nécessaires pour obtenir toute la nourriture, ce au cours des différents essais dans le labyrinthe en étoile. (Ingram et al., 1981).



## B. Etude de la choline acétyl-transferase (CAT).

Ingram et al. (1981) se sont intéressés à la corrélation qui pouvait exister entre les neurotransmetteurs et l'âge lors de l'apprentissage d'un labyrinthe radial en étoile.

Rappelons que dans un labyrinthe en étoile, la stratégie optimale est d'obtenir toute la nourriture en entrant une seule fois dans chaque bras. Ce test a été mis au point afin de tester la mémoire spatiale du rat et ses capacités à former des cartes cognitives (O'Keefe et Nadal, 1978; Olton, 1979).

Les auteurs emploient un labyrinthe à 12 branches car, en se basant sur d'autres études (Goodrick, 1968, 1972), ils font l'hypothèse que la complexité d'un tel labyrinthe devrait permettre la mise en évidence d'éventuelles différences de performance liées à l'âge. De plus, ces déficits observés lors de l'apprentissage pourraient refléter des altérations neurochimiques dans des régions cérébrales spécifiques.

Dans leurs expériences, les auteurs emploient des rats Wistar mâles de 8 et 26 mois. Le labyrinthe à 12 branches se trouve dans une pièce éclairée pour que les rats puissent se référer à des repères visuels.

Les rats sont testés dans le labyrinthe après une période de familiarisation ( $\pm 20$  jours) à celui-ci. Enfin, dans les 3 jours qui suivent le dernier essai, les rats sont décapités et on mesure l'activité de la cholineacétyltransferase (CAT).

La figure 37 visualise bien le fait que la performance des rats âgés dans le labyrinthe en étoile à 12 branches est de loin inférieure à celle des jeunes rats. De même, la figure 38 montre que les jeunes rats font de moins en moins d'erreurs au cours des sessions (le nombre total moyen de réponses diminue pour ce groupe) alors que les vieux rats émettent toujours autant de réponses.

La figure 39 établit la comparaison pour l'activité spécifique de la CAT dans l'hippocampe et le cortex cérébral pour les 2 groupes d'âge. Elle montre qu'il n'y a pas de différence significative entre les 2 groupes d'âge, tant pour l'hippocampe que pour le cortex cérébral.

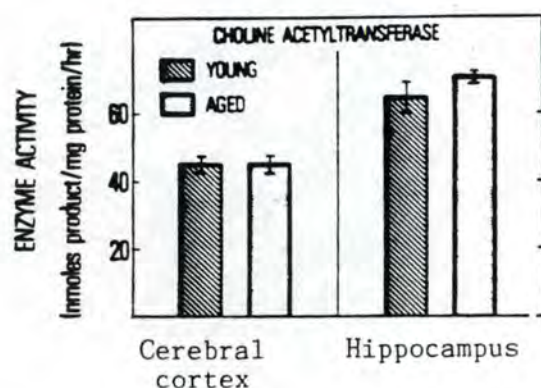


Fig. 39. - Effet de l'âge sur l'activité de la cholineacétyltransferase dans le cortex cérébral et l'hippocampe de rats. (Ingram et al., 1981).



De ceci, Ingram et ses collègues ( 1981) retiennent :

- l'importance primordiale de la complexité de la tâche dans la démonstration des différences liées à l'âge dans l'apprentissage et la mémoire (Arenberg et Roberntson Tchabo, 1977; Goodrick, 1980).
- l'utilité de distinguer entre les aspects cognitifs de la performance et ceux qui ne le sont pas (Elias et Elias, 1977). Ainsi, l'acuité visuelle diminue avec l'âge chez le rat (Birch et Jacobs, 1977), ce qui pourrait influencer la performance. Les rats repéreraient moins bien les indications visuelles situées hors du labyrinthe (Olton et Samuelson, 1976; Suzuki et al., 1980).
- le fait de ne pas avoir trouvé de différence dans la CAT corticale ne confirme pas les travaux de Strong et de ses collaborateurs (1980) effectués avec des rats Sprague Dawleys, mais corrobore ceux de Tiniras et Vernadakis (1972) effectuée avec des rats Long Evans. De même, comme on le verra plus loin, le fait de ne pas trouver de diminution de la CAT hippocampique associée avec l'âge est en accord avec les résultats de Lippa et al. (1980) (rats Fischer 344). Les auteurs postulent que les déficits neurochimiques liés à l'âge sont sans doute spécifiques à la souche utilisée. L'existence d'une telle spécificité a déjà été mise en évidence pour ce qui concerne les effets de l'hypoxie (1.2. C).

#### C. Etude de la CAT et des récepteurs muscariniques cérébraux.

---

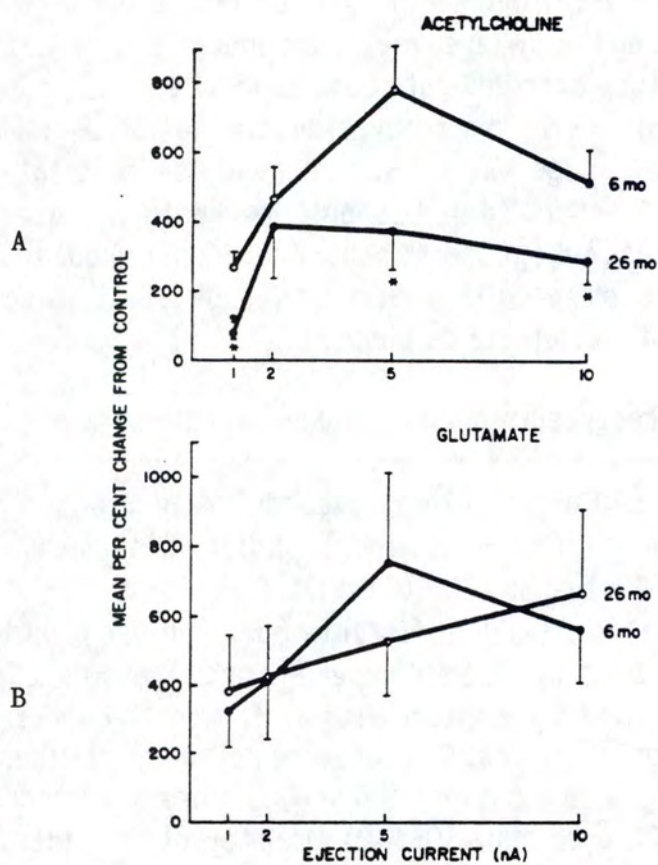
Les auteurs (Lippa et al., 1980) travaillent avec des rats Fischer 344 soumis à l'apprentissage d'une tâche d'évitement passif à essai unique comparable à celui utilisé par Bartus en 1980 (voir 1.1. C.)

Dans la première expérience, 39 rats de différents âges subissent un test de rétention après 24 heures. Dans la seconde expérience, 21 rats de 23-24 mois subissent le test de rétention à des intervalles de 1, 4 ou 24 heures.

Pour les mesures électrophysiologiques, 2 groupes de rats sont utilisés: le premier est composé de rats âgés de 6 à 8 mois (Young, Y) alors que le second est composé de rats âgés de 26 à 28 mois (Old, O). De l'Ach et du glutamate sont injectés par microiontophorèse dans les cellules pyramidales hippocampiques. L'injection de glutamate (GLU) est pratiquée pour vérifier cette spécificité. En effet, il semblerait agir lui aussi comme neurotransmetteur excitateur au niveau des cellules pyramidales hippocampiques (Dudar, 1974; Segal, 1976). L'Ach et le GLU sont émis à des doses croissantes (autre 1/2 groupe). Chaque neurotransmetteur est émis pendant 20 secondes et l'intervalle entre 2 injections est de 40 secondes.

A la fin de cette expérience, les rats sont décapités et leur cerveau est conservé à 60 °C. A partir de ces cerveaux, on mesure l'activité de la CAT. Celle-ci est sensée refléter l'intégrité des neurones cholinergiques





**Fig. 41.** - Effet de l'acétylcholine et du glutamate sur la décharge des cellules pyramidales hippocampiques de rats. (Lippe et al., 1980).

présynaptiques.

Lippa et ses collaborateurs (1980) ont mis les points suivants en évidence:

- suite au test de rétention, la performance des rats est inversement corrélée à l'âge. La première chute dans la performance est observable le 15ème mois et le maximum de dégradation à partir du 20ème mois (fig. 40).

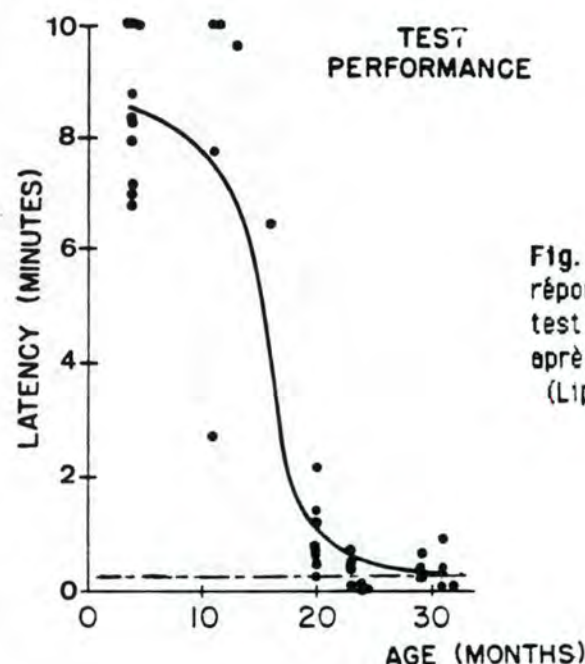


Fig. 40. - Effet de l'âge sur la latence de réponse durant l'acquisition (---) et lors du test de rétention (—) effectué 24 heures après.

(Lippa et al., 1980).

- L'Ach produit moins de stimulation neuronale à 1, 5 et 10 mA pour les cellules des vieux rats que pour celles des jeunes rats (l'intensité du courant est proportionnel à la quantité d'Ach émise) (fig. 41 a).
- on ne remarque pas de différence liée à l'âge dans la stimulation neuronale suite à l'injection de glutamate (fig. 41 b).
- aucune différence n'est décelable entre l'activité de la CAT chez les rats jeunes et vieux.

La différence de rétention pour l'apprentissage chez les rats est clairement établie, puisque les différences de performance entre les rats jeunes et vieux ne sont pas dues à des différences d'activité motrice ou à une différence dans la sensibilité à la douleur. En effet, les rats jeunes et vieux ne diffèrent pas entre eux pour ce qui concerne les réponses de sursaut ou de vocalisation survenant lors des chocs électriques. Ceci nous conduit à envisager les autres paramètres :

- le fait de ne pas trouver de différence pour l'activité de la CAT pour les vieux rats par rapport aux jeunes montre que les perturbations de mémoire liées au vieillissement peuvent se produire en l'absence de changement



apparent du marqueur CAT présynaptique.

- la mesure de la capacité de l'Ach à stimuler la décharge des cellules pyramidales hippocampales a permis de déterminer l'état fonctionnel des récepteurs muscariniques cérébraux. Or cette capacité diminue pour l'Ach pour les vieux rats, alors que le glutamate continue à stimuler les cellules des rats vieux. Ceci va à l'encontre d'un déclin généralisé avec l'âge. Par ailleurs, les présents résultats peuvent être interprétés comme une preuve directe de perturbation sélective et fonctionnelle des récepteurs muscariniques hippocampiques (Lippa et al., 1980).

#### D. Système cholinergique central et déprivation sensorielle.

---

Ce type d'expérience concerne les déficits induits par un environnement socio-sensoriel restreint. "Les études de laboratoire réalisées dans ce sens sont intéressantes pour la psychogériatrie, dans la mesure où elles testent également un des facteurs qui accompagnent le vieillissement humain normal" (Giurgea, 1981). L'intérêt pour ces études est encore accru par le fait que certains auteurs ont réalisé cette approche pour mettre en évidence chez l'animal soumis à de telles déprivations des modifications du système cholinergique.

Dans son expérience, Rosenzweig (1970) a travaillé selon ce paradigme. Dès le sevrage les rats ont été séparés en 2 groupes et ont été placés pendant 80 jours dans une des 2 conditions suivantes :

- dans un environnement "complexe" : cages de groupes placées dans une pièce bien éclairée et équipées de nombreux objets (groupe A).
- dans un environnement "pauvre" : cages individuelles isolées, placées dans une pièce peu éclairée (groupe B).

Il a ainsi pu montrer que pour le groupe A, l'activité de l'acétylcholinestérase (AChE) est supérieure à celle des individus isolés et ce, dans tout le cerveau. Par ailleurs, l'activité de la cholinestérase pour les rats du groupe A est supérieure à celle des rats isolés mais uniquement dans le cortex. Sachant que la cholinestérase est principalement localisée dans les cellules gliales, Rosenzweig a réalisé un comptage de ces cellules sur des coupes histologiques du cortex. Il a pu mettre en évidence une prolifération des cellules gliales dans le cortex des rats du groupe A. Il propose deux explications pour rendre compte de ces observations :

- La cellule gliale nourrit les neurones. Il est dès lors possible que lors d'un accroissement de l'activité neuronale et par la même lors d'un accroissement de leur turn-over métabolique, les neurones aient besoin de plus de cellules gliales.
- Lors d'apprentissage, le nombre de ramifications des neurones augmente, ce qui entraîne une augmentation des cellules gliales puisque celles-ci forment les gaines qui entourent les neurones.



**Des différentes études analysant les répercussions de l'âge sur le système cholinergique, il ressort que :**

- on peut envisager les modifications comportementales accompagnant le vieillissement en contrôlant la disponibilité des précurseurs. Cependant, selon Bartus et al. (1980), il se pourrait que le cerveau âgé ne soit plus capable de répondre à la stimulation de précurseurs supplémentaires.
- les études concernant la mesure de l'activité spécifique de la cholineacétyltransférase chez des rats de différents âges ne sont pas unanimes (Ingram et al., 1981). Ceux-ci postulent que ceci est dû à l'utilisation de différentes souches de rats.
- l'affaiblissement spécifique des récepteurs muscariniques doit jouer un rôle primordial dans les perturbations mnésiques associées au vieillissement. Cela souligne aussi l'importance des altérations post-synaptiques. Ces altérations pourraient expliquer le peu d'efficacité thérapeutique des agents cholinergiques dans les traitements destinés aux personnes âgées ( Dysken et al., 1981; Schneck et al., 1981; Drachman et al., 1982; Mohs et al., 1985; Muramoto et al., 1985; Blackwood et Christie, 1986; Rose et Moulthrop, 1986).

### 2.3. Neurotransmetteurs et hypoxie.

"Les mesures biochimiques du métabolisme des neurotransmetteurs offrent un avantage des plus important pour l'étude de l'hypoxie. Les neurotransmetteurs sont confinés aux neurones et ne se retrouvent pas dans les cellules gliales ou le tissu vasculaire. Dès lors, l'altération du métabolisme des neurotransmetteurs chez les animaux hypoxiés rend compte du métabolisme neuronal " (Davis et al., 1979).

#### A. Répercussions de l'hypoxie sur le système cholinergique.

La diminution de l'apport d'oxygène au cerveau perturbe les activités cérébrales, tant chez l'homme que chez l'animal, mais n'altère en aucune façon les mesures globales du métabolisme énergétique (ex.: concentration en ATP) (Gibson et Blass, 1976; Berntman et Siesjö, 1978; Gibson et Duffy, 1981). Dès lors, selon Gibson et al. (1981), on doit pouvoir expliquer la sensibilité du cerveau à l'hypoxie autrement que par la simple diminution de la disponibilité en énergie.



La synthèse de différents neurotransmetteurs est directement affectée par l'hypoxie :

- la noradrénaline ( Davis et al., 1979; Boismare et al., 1980; Miwa et al., 1986).
- la dopamine (Davis et al., 1979; Freeman et al., 1986; Miwa et al., 1986).
- la sérotonine ( Prioux-Guyonneau et al., 1982; Freeman et al., 1986).
- l'acétylcholine (Gibson et al., 1981 a, b; Gibson et Duffy, 1981; Gibson et Peterson, 1982).
- le glutamate, l'aspartate, l'alanine, la sérine et le gaba (Boismare et al., 1980; Gibson et al., 1981 a).

Cependant, dans le cadre de notre étude, nous nous limiterons aux répercussions de l'hypoxie sur le système cholinergique, même si d'autres systèmes de neurotransmetteurs sont impliqués dans les processus mnésiques. Pour de nombreux auteurs, c'est le système cholinergique qui, de façon prédominante, intervient dans les processus de la mémoire.

On sait depuis les études de Tucek et Cheng (1974) que le pyruvate est l'un des précurseurs principal du groupement acétyl de l'acétylcholine. Des études *in vitro* (Gibson et al., 1975) ont montré que l'inhibition de l'oxydation du pyruvate et du glucose réduit proportionnellement la synthèse d'Ach, ce même si la quantité d'Ach formée utilise moins de 1% du pyruvate oxydé.

Gibson et Blass (1976) ont étudié *in vivo* les répercussions d'une diminution de la quantité d'oxygène disponible sur la synthèse d'acétylcholine dans le cerveau. Ils ont induits l'hypoxie :

- soit par une injection de NaNO<sub>2</sub> (75, 150, 225 mg/kg) ce qui a pour effet de convertir l'hémoglobine en méthémoglobine et diminue la quantité d'O<sub>2</sub> transportable par le sang. Les souris sont sacrifiées 20 minutes après l'injection.
- soit par une injection de KCN (3 à 6 mg/kg), ce qui a pour effet de dissocier la cytochrome oxydase et de diminuer la possibilité d'utiliser l'oxygène. Les souris sont sacrifiées après 5 minutes.

Les résultats montrent que l'incorporation de la choline marquée, injectée une minute avant la mort, diminue lorsque survient l'hypoxie. Cette conclusion reste valable que l'on utilise le NaNO<sub>2</sub> ou le KCN comme agent hypoxiant. Cependant, seul le KCN, à raison de 6 mg/kg, cause une réelle diminution de la concentration d'Ach non marquée.

La choline tend à augmenter pour tous les traitements hypoxiques effectués dans cette expérience. Ceci est le signe qu'elle est moins incorporée dans l'Ach.

Il est par ailleurs intéressant de constater que :

- la synthèse d'Ach diminue pour des doses de KCN ou de NaNO<sub>2</sub> qui n'altère pas les concentrations d'ATP, D'ADP ou la charge énergétique de l'adenylate.



- pour les niveaux les plus bas de  $\text{NaNO}_2$ , les seuls changements qui surviennent sont une diminution de la formation d'acétylcholine marquée et une augmentation du niveau de lactate. Or le lactate est un indicateur métabolique sensible à l'hypoxie cérébrale (Bachelard et al., 1974). L'incorporation de choline marquée dans le cerveau (*in vivo*) est donc réduite lors d'une diminution de la disponibilité en oxygène.

#### B. Interaction "âge x hypoxie" sur le système cholinergique.

Des modifications dans le métabolisme cérébral lors du vieillissement peuvent non seulement affecter les individus dans des conditions de repos, mais aussi altérer leur capacité à répondre à des ischémies ou des hypoxies pouvant survenir lors d'accidents (Hoffman et al., 1985). Certains rapports cliniques montrent que les sujets âgés sont moins aptes à répondre à ce type d'accidents (Miller et al., 1977, Bedford, 1955).

Gibson et al. (1981 a), ont voulu examiner les effets d'une hypoxie modérée sur les neurotransmetteurs cérébraux et sur le métabolisme des hydrates de carbone chez des souris d'âges différents. Ils induisent l'hypoxie par injection de  $\text{NaNO}_2$  (75 mg/kg) 20 minutes avant la mort chez 2 souches de souris.

Les mesures reprises à la figure 42 montrent que :

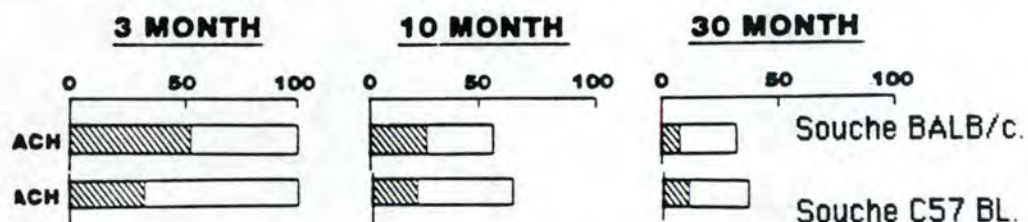
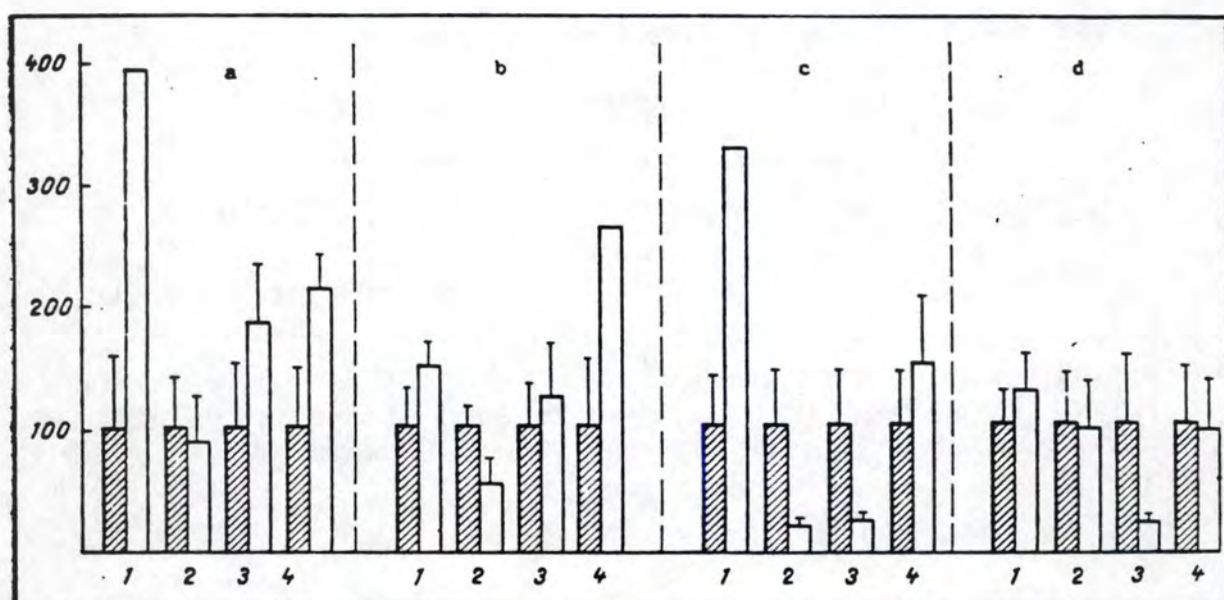


Fig. 42. - Incorporation de glucose ( $\text{U-}^{14}\text{C}$ ) dans l'acétylcholine durant le vieillissement et l'hypoxie chimique chez la souris. Les valeurs sont exprimées par rapport aux souris de 3 mois, non-hypoxiées (▨ = souris hypoxiées; □ = souris non-hypoxiées) (Gibson et al., 1981 a).

- durant l'hypoxie, le contenu cérébral en lactate augmente avec l'âge.
- à 30 mois dans les conditions normales, l'incorporation du glucose marqué en Ach ne correspond plus qu'à 40% de sa valeur à 3 mois.
- A 30 mois, dans les conditions d'hypoxie, l'incorporation du glucose ne représente plus que 9 à 11% de ce qui est incorporé chez les souris non hypoxiées, âgées de 3 mois.

Ces deux dernières observations mettent clairement en évidence que les effets de l'hypoxie et de l'âge sont additionnels quant à leurs actions sur le





**Fig. 43.** - Effet de produits cholinergiques sur la résistance de souris soumises à une nouvelle anoxie aigue durant la période de récupération.

a) souris très résistantes, période de récupération de 4 heures.

b)  $\approx$   $\approx$  , période de récupération de 24 heures.

c) souris peu résistantes, période de récupération de 4 heures.

d)  $\approx$   $\approx$  , période de récupération de 24 heures.

1 Physostigmine, 2 Atropine, 3 Hetamizil, 4 Eterofen.

(Alybaev et al., 1987).

système cholinergique.

### C. Rôle du système cholinergique dans la récupération post-anoxie.

Selon Alybaev et al. (1987), l'accélération des processus de récupération après l'exposition à une anoxie aiguë est d'une grande importance dans le contrôle de ces états anoxiques.

Différents systèmes de neuromédiateurs et notamment le système cholinergique interviennent dans les mécanismes d'adaptation à l'anoxie (Denisenko, 1980; Scremin et al., 1980). Cependant, peu d'études se sont penchées sur le rôle joué par ces systèmes, spécialement dans la période qui suit l'exposition à une anoxie hypobarique aiguë.

Alybaev et al. (1987) ont observé les effets d'agents cholinergiques sur l'anoxie hypobarique aiguë. Les substances utilisées sont soit cholinomimétique (physostigmine), soit cholinolytiques (atropine, metamisil, eterofen). Elles sont injectées 60 minutes (i.p.) avant l'anoxie hypobarique aiguë. Dans cette expérience, les animaux respirent un air dont le pourcentage en oxygène correspond à celui que l'on retrouve à une altitude de 11000 mètres.

Dans une première expérience, Alybaev et al. (1987) analysent les effets de ces substances sur l'anoxie aiguë. La résistance des animaux est obtenue par la relation suivante :

$$PHRM = \frac{\text{Nombre d'animaux survivant pendant 30 minutes.}}{\text{Nombre total d'animaux}}$$

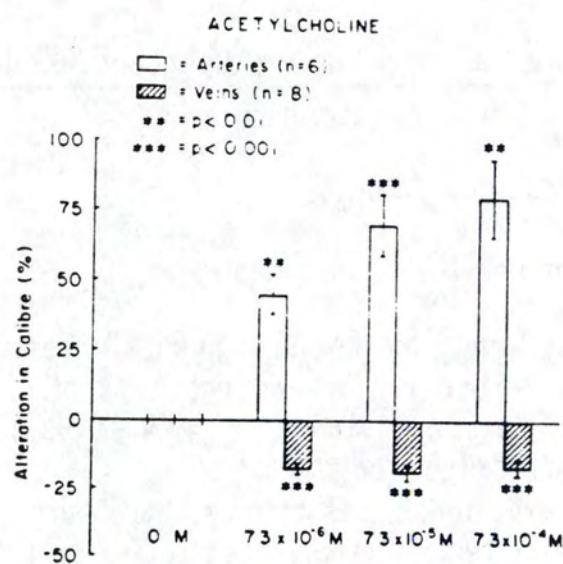
$$\text{Effet ( PHRM )} = \underset{\substack{\uparrow \\ \text{médicament}}}{PHRM_e} - \underset{\substack{\uparrow \\ \text{contrôle}}}{PHRM_c}$$

Ils observent que la physostigmine augmente la résistance de l'animal à l'anoxie aiguë, de 87% par rapport au groupe contrôle. L'atropine et le métamisil réduisent cette résistance de 44.4 et 55.4 % respectivement. L'eterofen n'a pas d'effet significatif.

Dans une 2ème expérience, ces mêmes chercheurs utilisent les souris n'ayant subi aucun traitement (souris contrôles) et ils les divisent en 2 groupes. Le premier groupe (LRH : Low Resistance Mice) est composé de souris qui ont des convulsions dans la chambre hypobarique moins de 5 minutes après y avoir été placées. Le second groupe (HRM : High Resistance Mice) est composé de souris ne présentant pas de convulsions pendant 30 minutes dans les mêmes conditions. Les résultats (fig. 43) montrent que :

- lors de la réexposition à l'anoxie (4 heures après la première anoxie), il y a une diminution de la résistance des HRM et une augmentation de celle des LRM. A la 24ème heure, cette résistance tend à augmenter pour les 2 groupes.





**Fig. 44.** - Effet de l'acétylcholine sur le diamètre d'artères et de veines piales du cortex cérébral de chats. (Dora et Kovach, 1987).



- à la 4ème et la 24ème heure, la physostigmine augmente la résistance dans les 2 groupes.
- l'atropine exerce des effets inverses à ceux de la physostigmine. Le Métamizil augmente la résistance des HRM et diminue celle des LRM (à la 4ème et 24ème heure).
- l'étérofen augmente la résistance des HRM sans modifier celle des LRM (à la 4ème et 24ème heure).

Il ressort donc globalement que les cholinomimétiques augmentent la résistance des animaux à l'anoxie aiguë et que les cholinolytiques la perturbent d'avantage. Cependant, lorsque cette anoxie est répétée au cours de la phase de récupération, la même substance peut avoir des effets opposés.

L'effet de la substance dépend de la sensibilité individuelle à la privation en O<sub>2</sub>, du degré des dommages engendrés par l'anoxie et, bien entendu, du moment d'observation après la première exposition.

Sur base de ces données, Alybaev et ses collaborateurs (1987) postulent que la période de récupération consécutive à l'anoxie aiguë est phasique, c'est à dire qu'elle présenterait des périodes de résistance accrue et des périodes de résistance diminuée. Ceci expliquerait les différences dans les effets des médicaments. Enfin, toutes ces données montrent clairement que le système cholinergique est impliqué dans la résistance des animaux à l'anoxie aiguë, dans la période de récupération.

#### D. Rôle de l'hypoxie dans la régulation du flux sanguin cérébral.

---

Dora et Kovach (1987) ont réalisé leurs expériences *in vivo* sur le cortex cérébral intact de chats. Ils se basent sur les travaux de Gibson et al. (1980), lesquels ont découvert que la synthèse d'Ach dans le cerveau est diminuée même pour la plus petite dose d'hypoxie. De plus, Furchott et Zawadski (1980) et Furchgott (1983) ont montré que l'Ach stimule les cellules endothéliales vasculaires pour produire des substances dilatatrices ( $10^{-8}$ - $10^{-6}$  mole/l Ach) et constrictrices (Ach >  $10^{-6}$  mole/l).

Dora et Kovach (1987) mettent en évidence que l'Ach augmente le diamètre des artères piales d'environ 50% ( $10^{-5}$  mole/l d'Ach) et provoque une légère constriction des veines piales (fig. 44).

L'Ach augmente donc fortement le volume vasculaire cérébral. Des théories métaboliques suggèrent que l'autorégulation de la dilatation est due à l'hypoxie et à l'accumulation de métabolites anaérobiques dans les tissus (Kontos et al., 1978; Winn et al., 1981). Cependant, quand Dora et Kovach (1987) irriguent le cortex cérébral avec un analogue du liquide cébrospinal saturé en O<sub>2</sub>, ils n'altèrent pas l'autorégulation, ce qui tend à nier les théories métaboliques de l'autorégulation.

Cependant, la sensibilité extrême des artères du cerveau moyen à l'Ach suggère que celle-ci et les substances endothéliales qui en dérivent peuvent



être de première importance pour la régulation de la circulation cérébrale.

### **C. Conclusion.**

-----  
Les différentes données de ce chapitre démontrent clairement que le système cholinergique est particulièrement sensible à la diminution de l'apport d'oxygène au cerveau. Les principaux arguments en faveur de cette affirmation peuvent se résumer comme suit :

- l'hypoxie provoque une diminution de la formation d'acétylcholine, alors que dans le même temps, la charge énergétique en adénylate ne varie pas (Gibson et Blass, 1976).
- Gibson et al. (1981 a) mettent en évidence que l'hypoxie et l'âge ont des effets additionnels sur la synthèse d'Ach.
- Selon Alybaev et al. (1987), les cholinomimétiques augmentent la résistance des animaux à l'anoxie aiguë, tandis que les cholinolytiques la perturbent d'avantage.

Cependant, les effets de ces substances sont modulés par :

- la sensibilité individuelle.
- l'intensité des dommages engendrés par l'anoxie.
- l'intervalle de temps entre la 1ère et la 2ème exposition à l'anoxie.
- Enfin, les travaux de Dora et Kovach (1987) révèlent que l'Ach semble avoir une grande importance sur la régulation de la circulation cérébrale. Elle augmenterait le volume vasculaire cortical en provoquant une dilatation des artères piales et une constriction des veines piales.

PSYCHOLEPTIQUES : sédatifs qui réduisent l'activité mentale.	Hypnotiques	Barbituriques
		Non-barbituriques
	Neuroleptiques	Phénothiazines
		Butyrophénones
		Réserpine
	Tranquillisants mineurs (anxiolytiques)	Relâchants musculaires
Ataractiques		
PSYCHOANALEPTIQUES : qui augmentent l'activité mentale.	Stimulants du SNC	Amphétamines
	Antidépresseurs	IMAO
		Lithium
		Tricycliques
	NOOTROPES	
PSYCHODYSLEPTIQUES : qui désorganisent, perturbent l'activité mentale	Hallucinogènes	Opiacées, Mescaline, LSD, ...
NOOTROPES		

**Fig. 45 - Classification des nootropes au sein des psychotropes.**  
(D'après Giurgea, 1985).



### 3. Les nootropes

Dans les 2 premiers chapitres, nous avons mis en évidence des perturbations mnésiques apparaissant au cours du vieillissement, tant au niveau comportemental qu'au niveau de la synthèse des neurotransmetteurs.

Dans le présent chapitre, nous nous limiterons à l'étude des effets du piracetam, "chef de file" des nootropes. Depuis la première présentation internationale du concept "nootrope" en 1972 et jusqu'à ce jour, on dispose, rien qu'en expérimentation animale, de plus de 1000 publications concernant le piracetam. Il est donc impossible de citer toutes ces études. Par conséquent, dans ce qui suit, nous ne présenterons que quelques données concernant la classification des nootropes (§ 3.1), l'effet du piracetam sur l'apprentissage et la mémoire (§ 3.2) et ses effets protecteurs envers les effets amnésiants induits par l'hypoxie (§ 3.3).

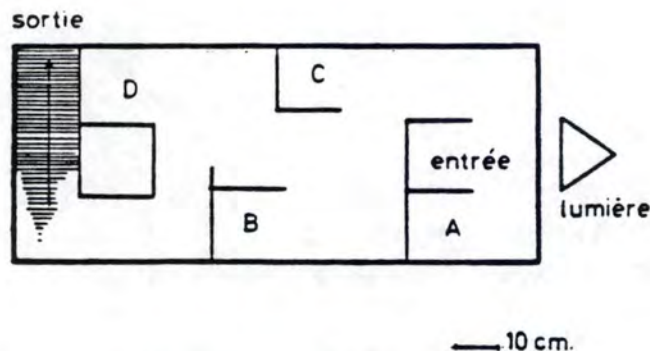
#### 3.1. Classification des nootropes. (Figure 45).

Une des démarches importantes de la pharmacologie prévisionnelle consiste à classer toute nouvelle substance d'après ses activités. Cependant, lorsque par ses propriétés pharmacologiques elle n'entre dans aucune classe nouvelle, il est logique de proposer l'acceptation d'une nouvelle classe. C'est le cas du piracetam, qui ne peut être assimilé par l'ensemble de son profil pharmacologique à aucune des variantes des psychotropes, terme pris dans son sens le plus large, c'est-à-dire médicament d'usage dans le domaine du système nerveux central.

En effet, Giurgea (1972) a pu démontrer que sur le plan expérimental et clinique, le piracetam n'est pas :

- un psycholeptique, car à aucune dose il ne provoque sommeil, sédation ou tranquilisation.
- un psychodysleptique, car il ne provoque aucune dysfonction de l'activité sensorielle et mentale en général.
- un psychoanaleptique tel que les amines biogènes et les thymoanaleptiques dont il diffère par trois caractéristiques :
  - le piracetam n'interfère pas avec l'activité réticulaire du rhinencéphale.
  - il ne provoque aucun signe d'excitation psychomotrice.
  - il n'a pas d'activité neuro-végétative.

Par ailleurs, Giurgea (1986) souligne que la classification de Delay-Denicker est essentiellement clinique. Dès lors, par définition, tous les produits qui, par un mécanisme quelconque, facilitent l'activité mentale, sont des psychoanaleptiques, même ceux qui ne sont pas des psychostimulants, comme c'est le cas du piracetam. Ceci suggère une 2ème classification des nootropes, lesquels constitueraient une nouvelle classe

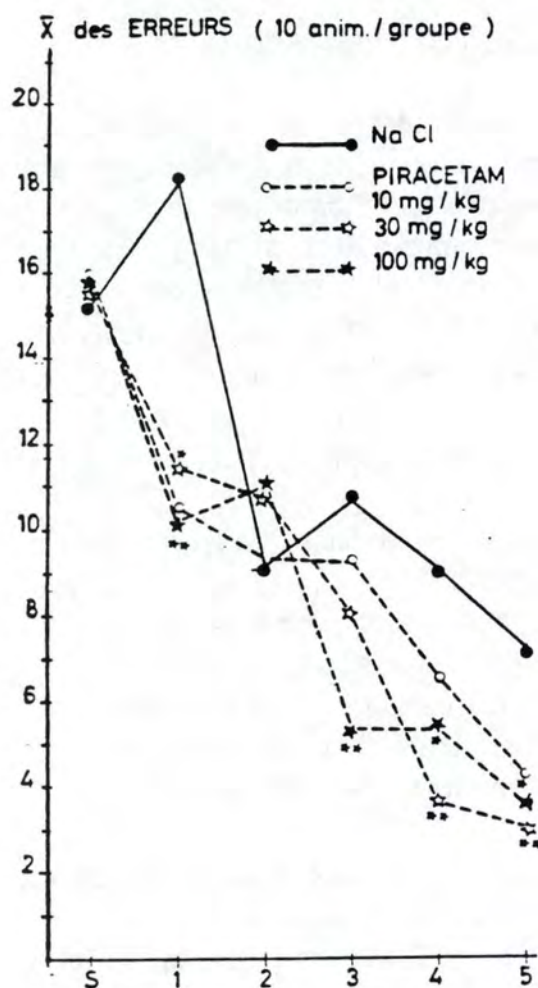


**Fig. 46** - Schéma du labyrinthe aquatique.

Lumière : lampe de 250 W allumée pendant l'expérience.

Sortie : plaque rectangulaire, en treillis métallique, qui repose sur le fond du labyrinthe, inclinée à 45°.

Hauteur d'eau (à 15°C) : 24 cm. (Giurgea et Mouravieff-Lesuisse, 1972).



**Fig. 47** - Effets du piracetam sur l'apprentissage du labyrinthe aquatique.

En abscisse : le nombre de passages après la sélection (S).

En ordonnée : le nombre moyen d'erreurs.

(Giurgea et Mouravieff-Lesuisse, 1972).



de psychoanaleptiques.

### 3.2. Nootropes et apprentissages.

Dans ce paragraphe, nous nous intéressons aux effets qu'on les nootropes sur la rétention de différents apprentissages réalisés par des animaux jeunes et/ou âgés.

#### A. Test du labyrinthe aquatique.

-----

Giurgea et Mouravieff-Lesuisse (1972) ont analysé les effets du piracetam sur un apprentissage à essais multiples : le parcours d'un labyrinthe aquatique (fig. 46).

Le rat est plongé dans l'eau et doit trouver la sortie. On considère qu'il commet une erreur quand il rentre dans un des compartiments sans issue A, B, C, D ou lorsqu'il se dirige vers la lumière.

#### a) effet du piracetam chez des animaux jeunes.

Cette expérience est réalisée avec de jeunes rats adultes de souche Wistar. Le premier jour des expériences, les expérimentateurs opèrent une sélection. Celle-ci consiste à ne garder pour la suite de l'expérience que les rats qui ont mis plus de 5 minutes pour trouver la sortie. Les rats sélectionnés reçoivent alors soit une solution isotonique de NaCl, soit une des 5 doses de piracetam (10, 30, 100, 200 ou 500 mg/kg).

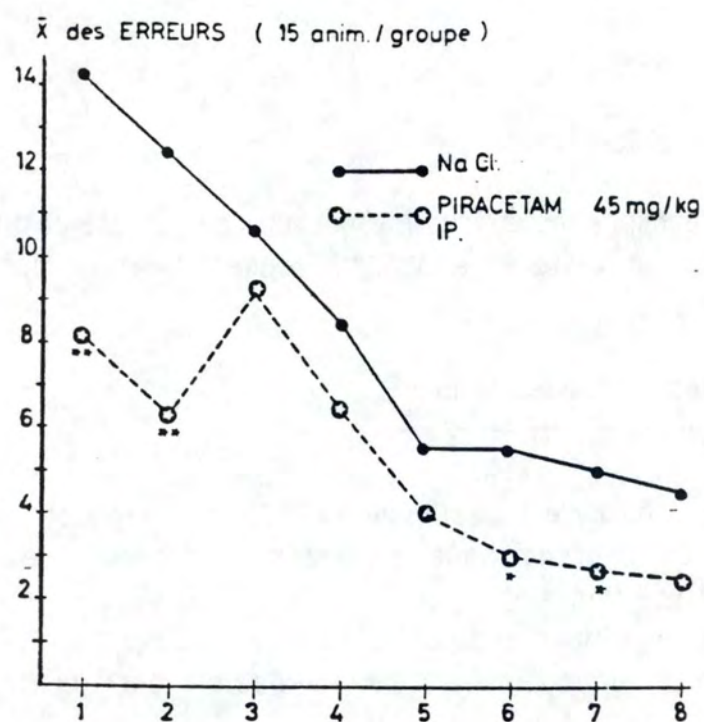
Les jours suivants, les rats réalisent 2 essais par jour dans le labyrinthe et reçoivent 2 injections : une demi-heure avant le premier essai, puis en fin de journée après le second essai.

Les résultats montrent que :

- déjà pour une dose de 10 mg/kg, les rats tendent à commettre moins d'erreurs que ceux qui ont reçus du NaCl.
- pour des doses de 30 et 100 mg/kg, la réduction du nombre d'erreurs est hautement significative (fig. 47).
- la dose de 200 mg/kg induit une diminution significative du nombre d'erreurs au cours des premiers essais, mais cet effet disparaît en fin d'apprentissage.
- pour une dose de 500 mg/kg, il n'y a pas de différence par rapport au groupe contrôle.

Il est aussi intéressant de noter que pour toutes les doses utilisées, on observe une réduction du nombre d'erreurs. Par contre, les animaux non traités commettent plus d'erreurs lors du 2ème essai.

L'analyse des erreurs montre donc que le piracetam facilite l'apprentissage d'un labyrinthe aquatique et que cet effet croît avec la



**Fig. 48** - Effets du piracetam chez les rats "âgés".  
 En abscisse : le nombre de passages après la sélection (S).  
 En ordonnée : le nombre moyen d'erreurs.  
 (Giurgea et Mouravieff-Lesuisse, 1972).



dose de 10 à 100 mg/kg.

b) action du piracetam sur l'apprentissage d'animaux âgés.

Pour cette expérience, les auteurs ont utilisé des rats de souche Rego, âgés de 1 an. Giurgea et Mouravieff-Lesuisse considèrent qu'à 1 an, les rats de cette souche sont âgés car, à cet âge, la mortalité est de 20 % et les capacités de reproduction sont nettement réduites.

Les rats ont été soumis au labyrinthe aquatique 2 fois par jour. L'un des groupes a reçu du piracetam (45 mg/kg), l'autre du NaCl, 30 minutes avant le premier essai de la journée et 30 minutes après le second essai.

La figure 48 reprend les résultats de cette expérience. Elle montre que les animaux traités au piracetam commettent moins d'erreurs que les rats contrôles. Giurgea et Mouravieff-Lesuisse (1972) ont alors postulé que la réduction considérable du nombre d'erreurs au cours des 2 premiers essais pouvait être attribuée à une action anxiolytique du produit. Ils avaient d'ailleurs observés que dès leur plongée dans l'eau, les animaux traités au piracetam avaient un comportement moins agité que les animaux contrôles. Cette hypothèse fut étudiée par File et Hyde (1979) dans l'expérience suivante.

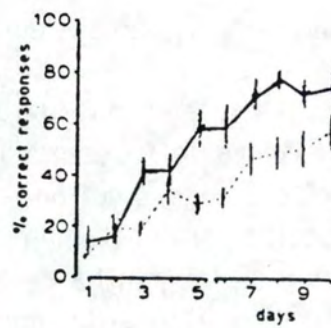
### B. Mise en évidence de l'action anxiolytique du piracetam.

Des rats "contrôles" et des rats recevant du piracetam (100 mg/kg, 30 minutes avant le test) sont placés dans une des 4 conditions suivantes :

- environnement familier : lumière douce.  
lumière forte.
- nouvel environnement: lumière douce.  
lumière forte.

Les rats du premier groupe sont placés pendant 10 minutes, les 2 jours précédant le test, dans le local d'expérience, et ce sans le niveau de lumière approprié. Les rats du deuxième groupe subissent le même régime mais au lieu d'être placés dans le local d'expérience, ils restent dans leur cage individuelle.

Le jour de l'expérience, les rats sont placés par 2 dans l'environnement expérimental et on mesure pendant 10 minutes le temps qu'ils passent à avoir des contacts actifs (exploration, toilettage,...) et passifs (couchés l'un à côté de l'autre, sans interaction). Leur activité locomotrice est mesurée à l'aide de photocellules à infrarouges placées dans les parois de la cage.



**Fig. 49 :** Représentation des pourcentages de bonnes réponses au cours de l'acquisition dans un labyrinthe en Y. Dans la figure, chaque point représente la moyenne pour 12 rats.

----- = rats contrôles.

———— = rats traités au piracetam.

(Wolthuis, 1971).



Les résultats montrent que :

- La durée des contacts actifs chez les rats traités au piracetam est moins affectée par les variations d'intensité lumineuse que chez les rats ne recevant que la solution saline.
- L'impact de l'environnement expérimental sur la durée des contacts actifs est moindre chez les rats ayant reçu du piracetam.
- Les mesures relatives à la durée des contacts passifs et à l'activité motrice ne mettent pas en évidence d'action stimulante ou sédatrice du piracetam.

Pour File et Hyde (1979), puisque la durée des contacts actifs augmente chez les rats traités au piracetam et que celle-ci ne peut être imputée à une action stimulante ou sédatrice du produit, c'est que ce dernier pourrait avoir des propriétés d'anxiolytique. Pour eux, le piracetam pourrait même être un médicament intéressant pour le traitement occasionnel de l'anxiété puisque, à l'opposé des benzodiazépines, le piracetam ne provoque pas de sédation.

#### C. Test du labyrinthe en Y.

-----

Wolthuis (1971) a étudié l'apprentissage de rats soumis à une procédure d'évitement dans un labyrinthe en Y. Les rats doivent choisir la branche éclairée pour éviter un choc électrique aux pattes.

Quand les rats reçoivent du piracetam (100 mg/kg) 30 minutes avant chaque session journalière de 10 essais, les auteurs assistent à un meilleur apprentissage (fig. 49). Cette amélioration est beaucoup plus importante que pour le groupe de rats témoins. Au bout du 5ème et 6ème jour, le nombre de réponses correctes du groupe traité au piracetam est 2 fois supérieur à celui du groupe témoin. De plus, le 10ème jour de l'apprentissage, 10 des 12 rats traités au piracetam réalisent plus de 70 % de réponses correctes alors que seulement 5 des 12 rats du groupe témoin atteignent ce critère.

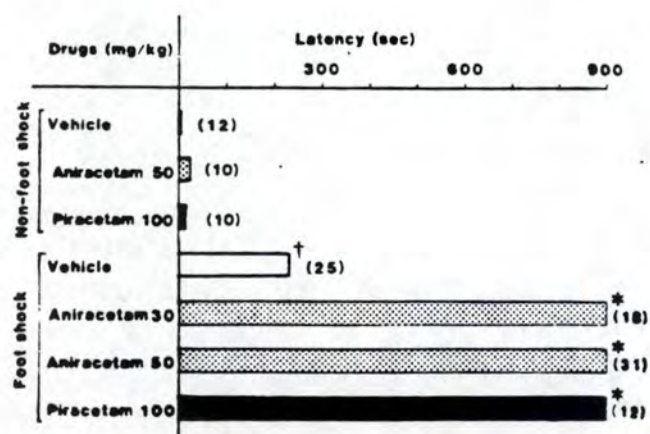
Ceci fit dire à Giurgea que le piracetam non seulement accélère la vitesse de l'apprentissage, mais améliore aussi la qualité de cet apprentissage.

Dans des expériences complémentaires, Wolthuis (1971) a montré que le piracetam n'agit pas au niveau :

- de la consolidation. En effet, si le piracetam est administré juste après la session journalière, celui-ci n'améliore plus l'acquisition.
- de la maintenance de l'information. Ceci est vérifié dans l'expérience suivante.

Pendant quelques jours, on administre le piracetam 2 fois par jour sans que les animaux ne soient confrontés à la situation expérimentale. Le test de rétention est effectué 24 heures après la



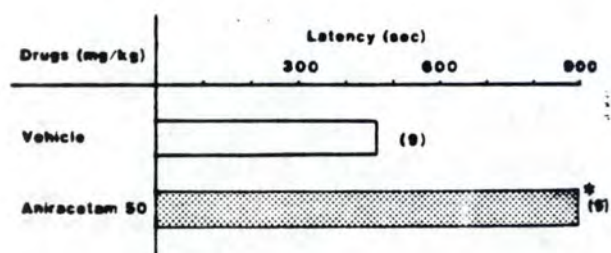


**Fig. 50 :** Effets de l'aniracetam et du piracetam sur le temps de latence dans un évitement passif chez des rats âgés de 2 mois. Le nombre de rats utilisés est donné entre parenthèses.

+ = différence significative ( $p < 0.05$ ) par rapport au groupe excipient qui n'a pas encore reçu de choc électrique.

\* = différence significative ( $p < 0.05$ ) par rapport au groupe excipient qui a reçu le choc électrique.

(Yamada et al., 1985).



**Fig. 51 :** Effets de l'aniracetam sur le temps de latence dans un évitement passif chez des rats âgés de 18 mois (même légende que la figure 50).

(Yamada et al., 1985).

**Table 3 :** Effets de l'aniracetam et du piracetam sur l'activité locomotrice chez des rats âgés de 2 mois (Yamada et al., 1985).

Drugs (mg/kg. IP)	Counts/5 min (Mean $\pm$ SE)				
	0	15	30	45	60 min
Vehicle	61.3 $\pm$ 11.0	45.5 $\pm$ 9.1	30.6 $\pm$ 11.2	12.0 $\pm$ 4.0	17.4 $\pm$ 4.6
Aniracetam 50	59.0 $\pm$ 10.9	44.3 $\pm$ 17.5	26.5 $\pm$ 6.8	10.5 $\pm$ 4.4	15.3 $\pm$ 4.5
Piracetam 100	65.0 $\pm$ 15.7	39.1 $\pm$ 9.1	26.9 $\pm$ 7.7	23.9 $\pm$ 5.4	26.5 $\pm$ 9.0



dernière injection. Les résultats montrent qu'il n'y a pas de différence de performance entre les animaux traités au piracetam et ceux recevant de l'eau physiologique.

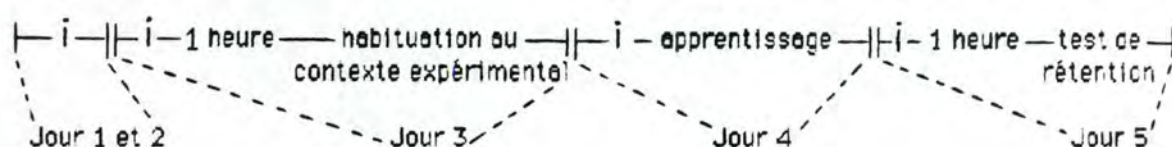
- du recouvrement de l'information. En effet, on n'observe pas d'effet positif du piracetam lorsque celui-ci est administré 30 minutes avant le test de rétention.

Soulignons que le test de rétention est précédé de quelques jours durant lesquels les animaux ne sont pas soumis à la situation expérimentale.

#### D. Apprentissage d'un évitement passif à essai unique.

---

Yamada et al. (1985) ont effectué une étude comparative de 2 nootropes (piracetam et aniracetam) sur un apprentissage d'évitement passif à essai unique comparable à celui utilisé par Bartus en 1980 (fig. 6). Ils ont utilisé pour cela des rats Wistar de 2 et 18 mois. Leur programme expérimental se résume comme suit :



- I = injection intrapéritonéale de :
- 0.5 % carboxyméthyl cellulose (contrôle).
  - 30 mg/kg aniracetam (pas chez les rats de 18 mois).
  - 50 mg/kg aniracetam.
  - 100 mg/kg piracetam (pas chez les rats de 18 mois).

De plus, ils ont procédé à une analyse de l'activité motrice des rats à l'aide d'un Automex meter. Celle-ci est mesurée pendant 5 minutes immédiatement, 15, 30, 45 et 60 minutes après l'unique injection de la substance. Ils injectent soit de l'eau physiologique, soit une dose de 50 mg/kg d'aniracetam, soit une dose de 100 mg/kg de piracetam. Yamada et al. (1985) obtiennent les résultats suivants :

- lors du test de rétention, le temps de latence des rats de 2 mois traités avec les nootropes est significativement supérieur à celui des rats contrôles (fig. 50).
- lors du même test effectué chez des rats de 18 mois, les rats traités à l'aniracetam (50 mg/kg) n'entrent même plus, endéans les 900 secondes du test, dans le compartiment où ils recevaient le choc électrique. Par contre, ceux qui n'ont pas reçu de produit actif pénètrent dans le compartiment en 465 secondes (fig. 51).



- comme on peut le voir à la table 3, l'activité motrice des rats de 2 mois, après une seule injection de médicament (aniracetam ou piracetam) ne diffère pas de celle des rats contrôles.

Yamada et al. (1985) concluent que tout comme le piracetam, l'aniracetam facilite l'apprentissage et la mémoire.

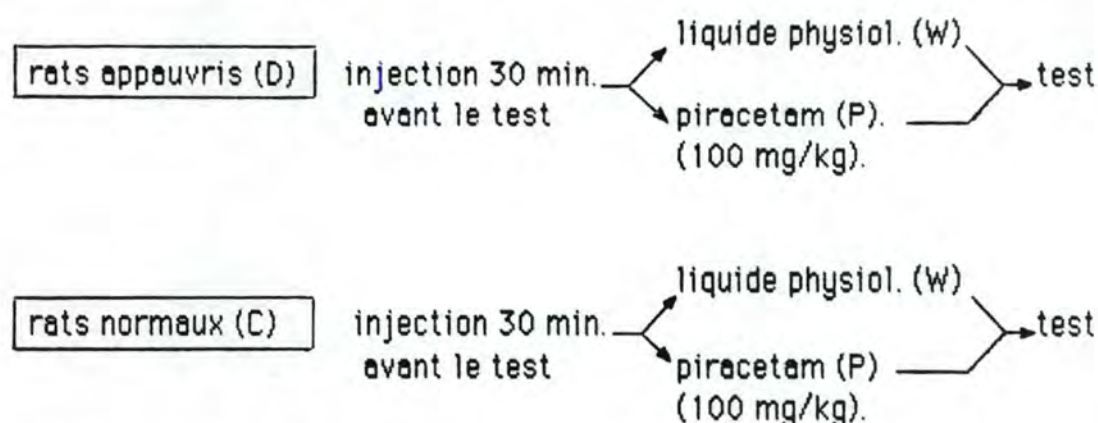
#### E. Effet du piracetam sur des animaux soumis à la privation sensorielle.

---

Certains chercheurs se sont intéressés à la privation sensorielle en tant que facteur étiologique du vieillissement. Il a ainsi été démontré que la privation sensorielle précoce provoque une perturbation de l'activité nerveuse supérieure tandis que l'inverse, résultant par exemple d'un "enrichissement" de l'environnement, a un effet positif sur l'activité nerveuse (Chaloupka et al., 1971; Denenberg et al., 1968; Forgas and Read, 1962; Rosenzweig, 1966; cités dans Myslivec and Hassmannova, 1973). (Le paragraphe 2.2.D a déjà décrit certaines expériences mettant en évidence des perturbations du système cholinergique chez des rats soumis à des privations sensorielles).

Myslivec et Hassmannova (1973) se sont, quant à eux, intéressés aux effets que pouvait avoir le piracetam sur l'établissement de réflexes conditionnés chez des rats gardés, dès la naissance, à l'obscurité dans un environnement restreint (rats "appauvris").

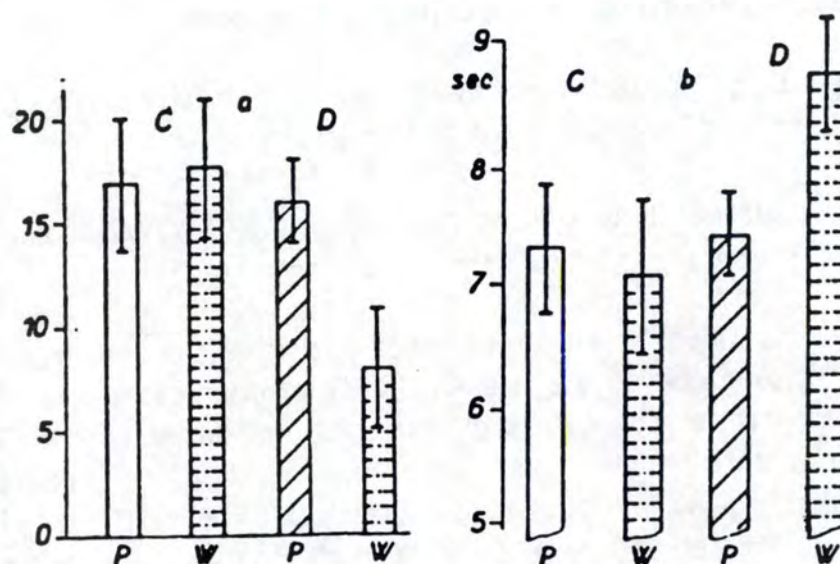
Ils utilisèrent pour cette expérience 4 groupes de rats répartis selon le schéma suivant :



Dans le test, les auteurs étudient la réponse conditionnée à une stimulation douloureuse établie en une seule session (40-44ème jour).

Le stimulus consiste en 20 flashes émis à une fréquence de 2 par seconde. A partir du 10ème flash, le rat reçoit un choc électrique. Les 25 stimulations du test sont séparées par 45 secondes. Les animaux peuvent arrêter la stimulation en pressant un bouton.





**Fig. 52 :** Nombre de réponses à 25 stimuli (a) et temps de latence en secondes (b) chez des rats contrôles (C) et appauvris (D).

P = 100 mg/kg de piracetam donnés avant la session.

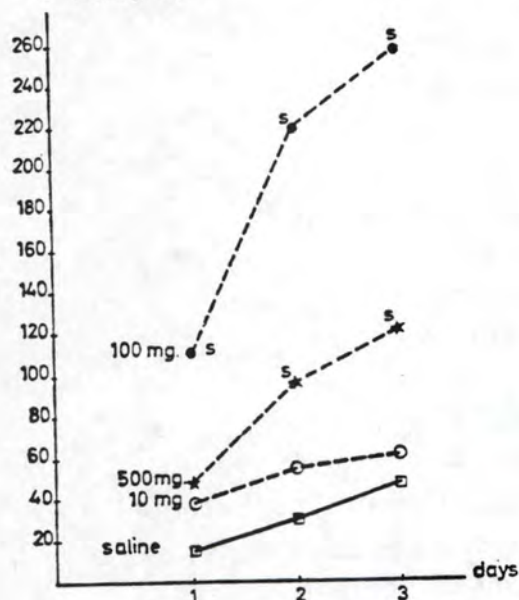
W = injection d'eau.

(Myslivec et Hassmannova, 1973).

# "IMMEDIATE" HYPOXIA DAILY AFTER TRIAL

Σ AVOIDANCE RESPONSES

8 rats / group.



**Fig. 53 :** Effet protecteur du piracetam envers l'amnésie induite par hypoxie immédiate.

S = différence significative par rapport au groupe contrôle.

(Giurgea et al., 1971).

La figure 52 met en évidence que le plus grand nombre de réponses a été fourni par les rats contrôles (C-W) et par les rats D-P et C-P. Les rats D-W ont, quant à eux, les plus faibles nombres de réponses. De plus, les auteurs signalent que chez les rats C-W, C-P et D-P, la performance a tendance à s'améliorer au cours de la session, l'amélioration la plus importante apparaissant chez les rat D-P, c'est-à-dire chez les rats appauvris traités au piracetam. Par contre, la performance des rats D-W reste à un faible niveau.

Il nous apparaît donc que le piracetam facilite l'apprentissage chez des animaux jeunes et âgés et qu'il n'exerce ni sédation ni modification de l'activité motrice. Enfin, Giurgea et Mouravieff-Lesuisse (1972) et Fyle et Hyde ont mis en évidence des caractéristiques d'anxiolytique pour le piracetam.

Il nous reste à voir dans quelle mesure le piracetam peut protéger les animaux contre les perturbations des activités cérébrales induites par hypoxie.

### 3.3. Nootropes et hypoxie

Dans ce dernier paragraphe, nous étudions l'action du piracetam sur la rétention d'apprentissages chez des animaux soumis à l'hypoxie.

#### A. Conditionnement à essais multiples (Giurgea et al., 1971).

---

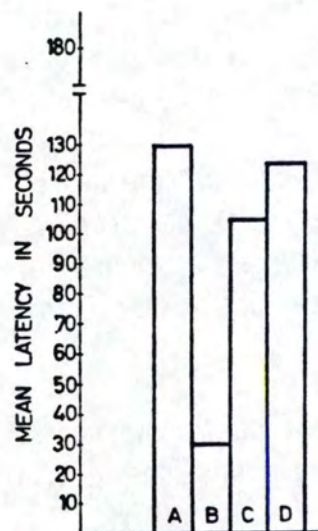
Des rats Wistar adultes sont entraînés dans une cage de Skinner à éviter un choc électrique aux pattes s'ils appuient sur un levier pendant les 15 secondes que dure un signal lumineux.

Chaque session journalière comporte la présentation de 40 stimulations lumineuses. L'évaluation du conditionnement est réalisée à partir du nombre de réponses correctes fournies par l'animal.

Les rats sont soumis immédiatement après chaque expérience à une séance d'hypoxie (10 minutes à 3,5 % d'oxygène). Les rats hypoxiés sont divisés en 4 groupes : l'un recevant une solution physiologique et les autres du piracetam (i.p.) : 10, 100 ou 500 mg/kg (30 minutes avant le début de chaque expérience).

Comme illustré par la figure 53, l'administration de piracetam (100 et 500 mg/kg) s'oppose à l'amnésie induite par l'hypoxie. Cette figure montre également qu'une dose de 10 mg/kg de piracetam ne parvient pas à protéger efficacement l'animal contre l'hypoxie. Cette action anti-hypoxique du piracetam a encore récemment été confirmée par d'autres chercheurs (Nikolova et al., 1984; Gukasov et al., 1987; Voronina et al., 1987).





**Fig. 54 :** Protection du piracetam envers l'amnésie rétrograde . Les colonnes représentent le temps de latence moyen pour entrer dans le petit compartiment le 2ème jour de l'expérience. (Sara et Lefèvre, 1972).

## B. Evitement passif à essai unique

---

Le principe de cet apprentissage, étudié par Sara et Lefèvre (1972), a déjà fait l'objet d'explication (voir les expériences de Bartus (1980) au point 1.1.C).

Dans l'expérience de Sara et Lefèvre, des rats mâles Wistar (180-220 g) sont divisés en 4 groupes. Ceux-ci reçoivent soit du piracetam (100 mg/kg) ou un volume égal de liquide physiologique, ce 30 minutes avant la session.

Les 4 groupes sont répartis de la manière suivante :

- A. eau physiologique -- 30 minutes --- apprentissage ---- oxygène.
- B. eau physiologique -- 30 minutes --- apprentissage ---- hypoxie.
- C. piracetam ---- 30 minutes ----- apprentissage ---- hypoxie.
- D. piracetam ---- 30 minutes ----- apprentissage ---- oxygène.

L'hypoxie consiste ici à mettre pendant 10 minutes l'animal dans un milieu ne contenant que 3,5 % d'oxygène. Le test de rétention est effectué 24 heures plus tard.

Les résultats repris à la figure 54 montrent que les performances des groupes A, C et D sont comparables et supérieures à la performance du groupe B, lequel subit l'hypoxie sans recevoir de produit actif pouvant le protéger contre cette hypoxie. Cette expérience démontre donc que l'hypoxie appliquée immédiatement après l'apprentissage induit une amnésie rétrograde et que cette amnésie est antagonisée par une administration préalable de piracetam. Selon Sara et Lefèvre (1972), le piracetam serait un médicament agissant probablement au niveau cortical.

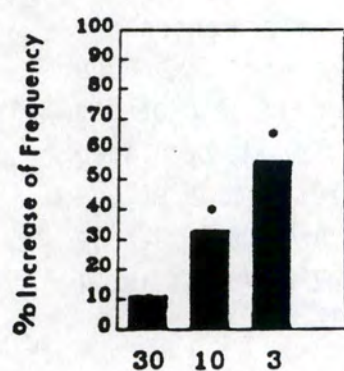
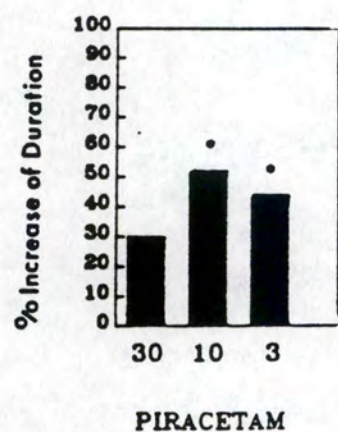
## C. Test de recherche à essai unique.

---

Schindler et al. (1984) ont utilisé dans leurs expériences des souris privées d'eau 24 heures avant l'apprentissage. Le jour de celui-ci, on administre le piracetam (3, 10 ou 30 mg/kg) aux souris qui, 45 minutes plus tard, sont placées dans le grand compartiment d'une cage. L'une des faces de cette cage contient une ouverture qui donne accès à un petit compartiment contenant un distributeur d'eau. Les souris trouvent très facilement ce distributeur et peuvent y boire pendant 30 secondes.

Ensuite, les souris reçoivent une injection sous-cutanée de nitrite de sodium (75 mg/kg) avant d'être replacée dans la cage. Le nitrite de sodium exerce une action hypoxie par la conversion de l'hémoglobine en





**Fig. 55 :** Effets du piracetam sur une amnésie induite par injection de nitrite de sodium dans un test de recherche à essai unique. Lors du test de rétention, les comportements d'explorations sont augmentés en fréquence et en durée par le piracetam (3 et 10 mg/kg). (Adapté d'après Schindler et al., 1984).



méthémoglobine, ce qui a pour effet de réduire la capacité du sang à transporter l'oxygène.

Le test de rétention, effectué 24 heures après l'apprentissage, consiste à remettre les souris dans le grand compartiment mais cette fois sans que le distributeur ne se trouve dans le petit compartiment. On mesure alors pendant 3 minutes la fréquence d'exploration du petit compartiment par la souris.

L'injection de nitrite de sodium diminue fortement les comportements d'explorations. Ceux-ci sont significativement augmentés, tant en fréquence qu'en durée, par une administration de 3 et 10 mg/kg de piracetam (fig. 55). Selon Schindler et ses collaborateurs (1984), ces résultats indiquent qu'un apprentissage perturbé peut être amélioré par un prétraitement avec un nootrope. Puisque l'effet principal du nitrite de sodium est une diminution de la capacité de transport d'oxygène, conduisant à une plus faible disponibilité d'oxygène au cerveau, les effets bénéfiques du piracetam pourraient résulter d'une action positive sur le métabolisme cérébral.

Il nous semble cependant difficile d'interpréter l'action du nitrite de sodium uniquement en terme d'"amnésie". En effet, des facteurs d'ordre motivationnel ou même anxiogène pourraient, au moins en partie, expliquer la diminution des comportements d'exploration suite à l'injection du  $\text{NaNO}_2$ . Dans ce cas, l'action du piracetam se situerait au niveau motivationnel ou au niveau d'une action anxiolytique, explication qui rejoint les conclusions de Fyle et Hyde (1979) présentées au point 3.2. B.

#### D. Etudes complémentaires.

---

Nikolova et al. (1984) ont étudié les effets anti-hypoxiques du piracetam sur différents modèles d'hypoxie :

- hypoxie hypobarique : la pression est réduite à 210 mm Hg.
- hypoxie anoxique : les sujets sont exposés à de l'argon pur
- ischémie incomplète : par ligation bilatérale des carotides.
- hypoxie hémique : par administration de nitrite de sodium.

Ces auteurs ont ainsi pu mettre en évidence que le piracetam augmente le temps de survie des animaux exposés à l'hypoxie, quelle que soit l'origine de cette hypoxie. Giurgea (1972) a confirmé ces résultats et a de plus démontré, dans la même procédure expérimentale, que le piracetam s'opposait aux effets amnésiants de l'hypoxie, qu'il soit administré avant ou après le conditionnement.

Enfin, se basant sur le fait qu'une insuffisance en oxygène est reconnue comme facteur de mortalité néonatale et cause de perturbations neurologiques de longues durées, Gramattè et al. (1986) ont soumis des rats



a des hypoxies hypobariques du 2ème au 10ème jour de vie post-natale. Dans ces conditions, le piracetam annulait l'hyperactivité engendrée par le traitement post-natal.

### **E. Conclusions.**

-----

Les quelques expériences décrites dans ce paragraphe illustrent bien l'efficacité de la protection cérébrale du piracetam envers l'hypoxie. Il est intéressant de souligner ici que la protection vis-à-vis de l'hypoxie expérimentale, obtenue sur le plan des processus mnésiques, est en corrélation avec certaines données de la clinique humaine. En effet, les troubles relevant d'une ischémie cérébrale à point de départ local ou général (accidents vasculaires cérébraux, syndromes post-commotionnels) ont largement bénéficié de la thérapeutique du nootropil<sup>®</sup> (Turon, 1971; Amphoux, 1971).

Selon Giurgea (1986), l'effet de protection du piracetam envers l'hypoxie pourrait être en rapport avec une action au niveau des propriétés de la membrane cellulaire et gliale. Il reste cependant de nombreuses inconnues et le mode d'action précis du piracetam est toujours à l'étude.

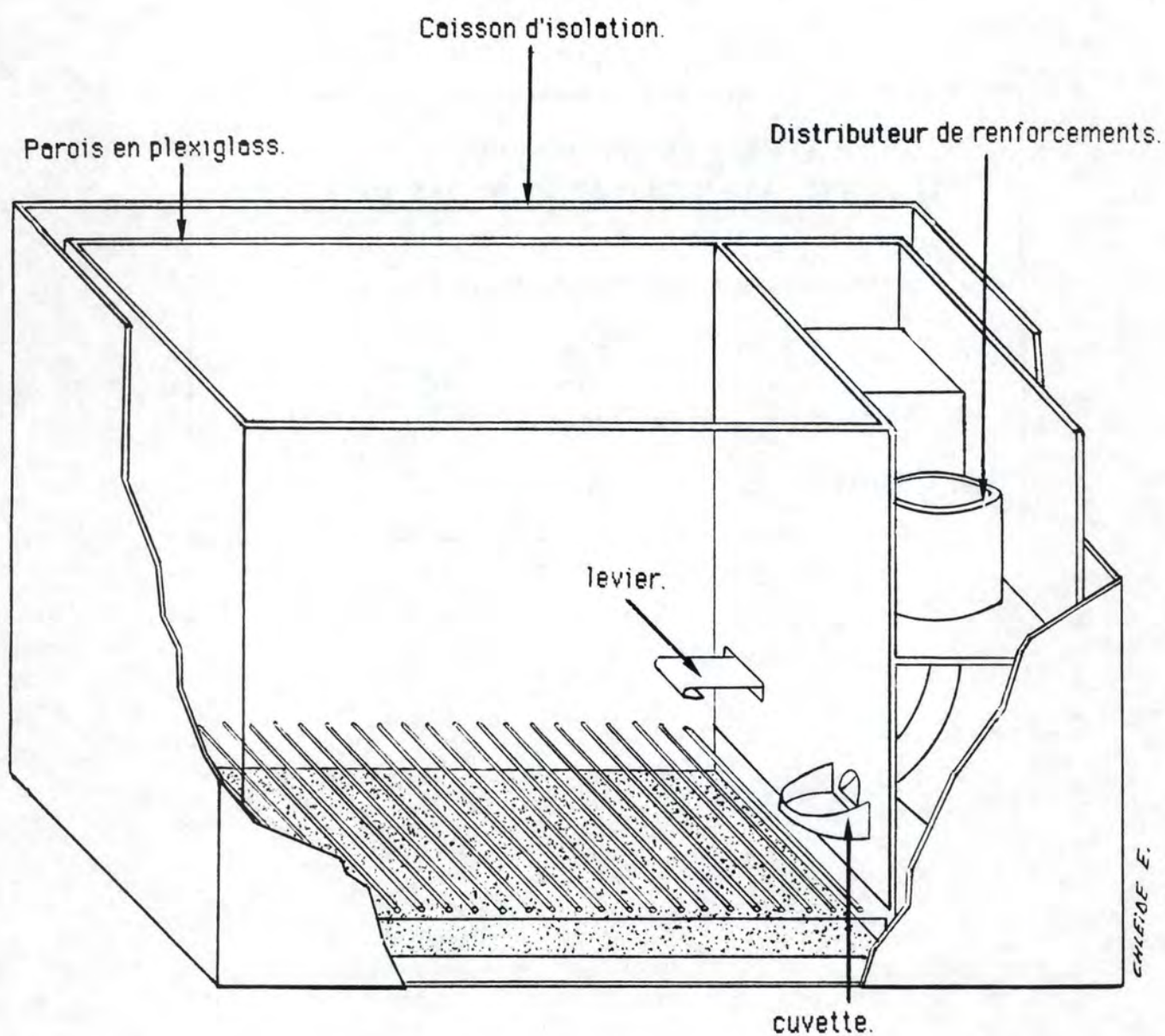
Nos hypothèses de travail seront les suivantes :

- L'hypoxie oxyprive est capable d'induire des perturbations mnésiques dans un apprentissage dont la performance est stabilisée.
  - Ces perturbations doivent s'expliquer par une atteinte aux processus de récupération ("retrieval") des informations engrammées.
  - Le piracetam est capable de protéger les processus mnésiques des effets délétères de l'hypoxie.
-



**DEUXIEME PARTIE :  
SUJETS, MATERIAL ET METHODE.**

1. Sujets d'expériences et conditions d'élevage.
2. Matériel.
3. Programme d'expériences.
4. Traitement des données.



**Fig. 1.** - Représentation de la cage de Skinner.



## 1 Sujets d'expériences et conditions d'élevage

Nous avons utilisé des rats albinos mâles de souche Wistar âgés de 5 à 6 mois au début des expériences. Tous sont nés à l'animalerie du département de psychologie et ont été sevrés à l'âge de 23 jours.

Le rat a été utilisé dans nos expériences principalement pour trois raisons :

- la rapidité de sa croissance permet de disposer rapidement d'un grand nombre d'individus adultes.
- sa petite taille facilite sa contention en animalerie ainsi que sa manipulation lors des expériences.
- le rat constitue un sujet fréquemment utilisé dans le domaine de la géronto-psychopharmacologie. La littérature relative à ce sujet peut donc nous aider dans l'interprétation de nos résultats.

Nous avons écarté les rats femelles afin d'éviter d'introduire dans notre programme une variable supplémentaire liée au rythme ovarien. Les animaux sont maintenus en animalerie sous un rythme lumière-obscurité (L-O) 12-12. Les rats étant actifs pendant la phase d'obscurité, le rythme naturel L-O est inversé dès le sevrage afin de faire débiter la phase d'activité des rats à 09h00 (rythme: 09h00--- O--- 21h00--- L--- 09h00)

## 2 Matériel

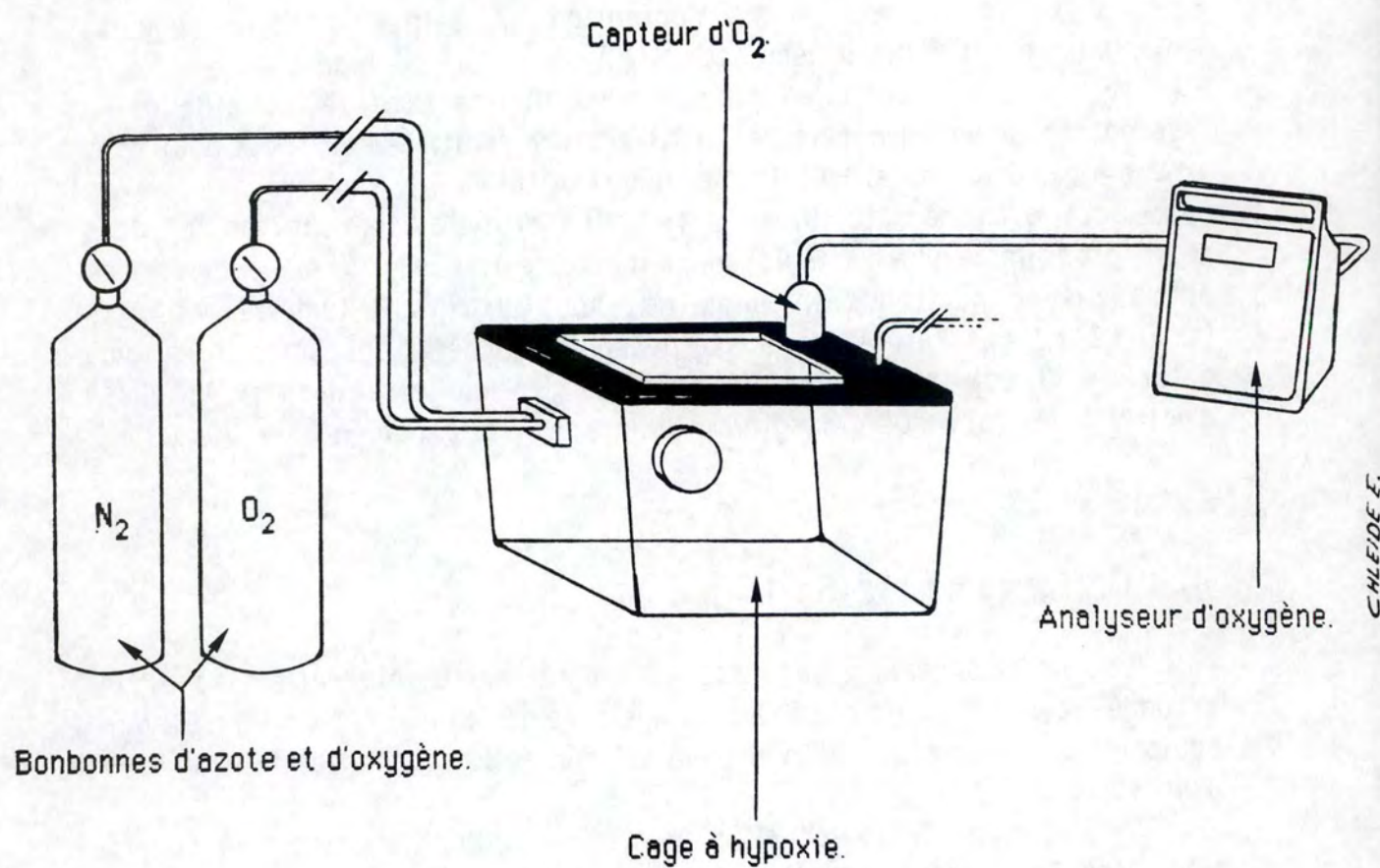
### 2.1 La cage de Skinner (fig. 1).

Le conditionnement des rats au programme à intervalle fixe de 60 secondes (cfr. § 3.1) est réalisé dans une cage de Skinner (284x198x398 mm) équipée d'un levier (35x40mm, 50 mm au-dessus du sol) nécessitant un appui d'une force de 0.3 N.

A 55mm de ce levier et à la même hauteur se situe une cuvette (diamètre 30mm) qui recueille les renforcements venants du distributeur (Distributeur Gerbrands Corporation, modèle G5100). Les renforcements consistent en de petites boulettes de nourriture et sont calibrés au poids de 45 mg (Bio Serv. inc., Dustless pellet). Le sol de la cage comporte un plateau métallique surplombé de petits barreaux métalliques. Il est destiné au recueillement des défécations et des mictions des rats. Une ampoule (3.5 V - 0.3 A) éclaire légèrement l'intérieur de la cage.

La cage de Skinner est séparée du distributeur de renforcements par une cloison de bois (10 mm) ainsi que par une fine couche de mousse synthétique. L'ensemble est placé dans un habitacle de bois pour l'isolation visuelle du rat pendant les expériences. Signalons enfin qu'un second levier, externe celui-là, permet à l'expérimentateur de déclencher manuellement le distributeur (cf. § 3.1. A et B).





**Fig. 2.** - Représentation des appareils utilisés pour le traitement hypoxique.



## 2.2. La cage à hypoxie (fig. 2).

L'hypoxie est effectuée dans une cage en plexiglas (280x205x140 mm), ce qui permet l'observation de l'animal. Elle est hermétiquement isolée de l'extérieur dès que la partie amovible du couvercle (porte d'accès des rats) est abaissée.

La cage est reliée à deux bonbonnes (azote et oxygène). Le mélange gazeux qui pénètre dans la cage est homogénéisé par un petit ventilateur. Un petit orifice est percé dans la partie supérieure de la cage et permet d'évacuer, via un tube en caoutchouc, le mélange gazeux riche en azote (96.5 % N<sub>2</sub>). Un autre orifice, également situé sur le couvercle, est destiné au capteur d'un l'analyseur d'oxygène.

## 2.3. L'analyseur d'oxygène.

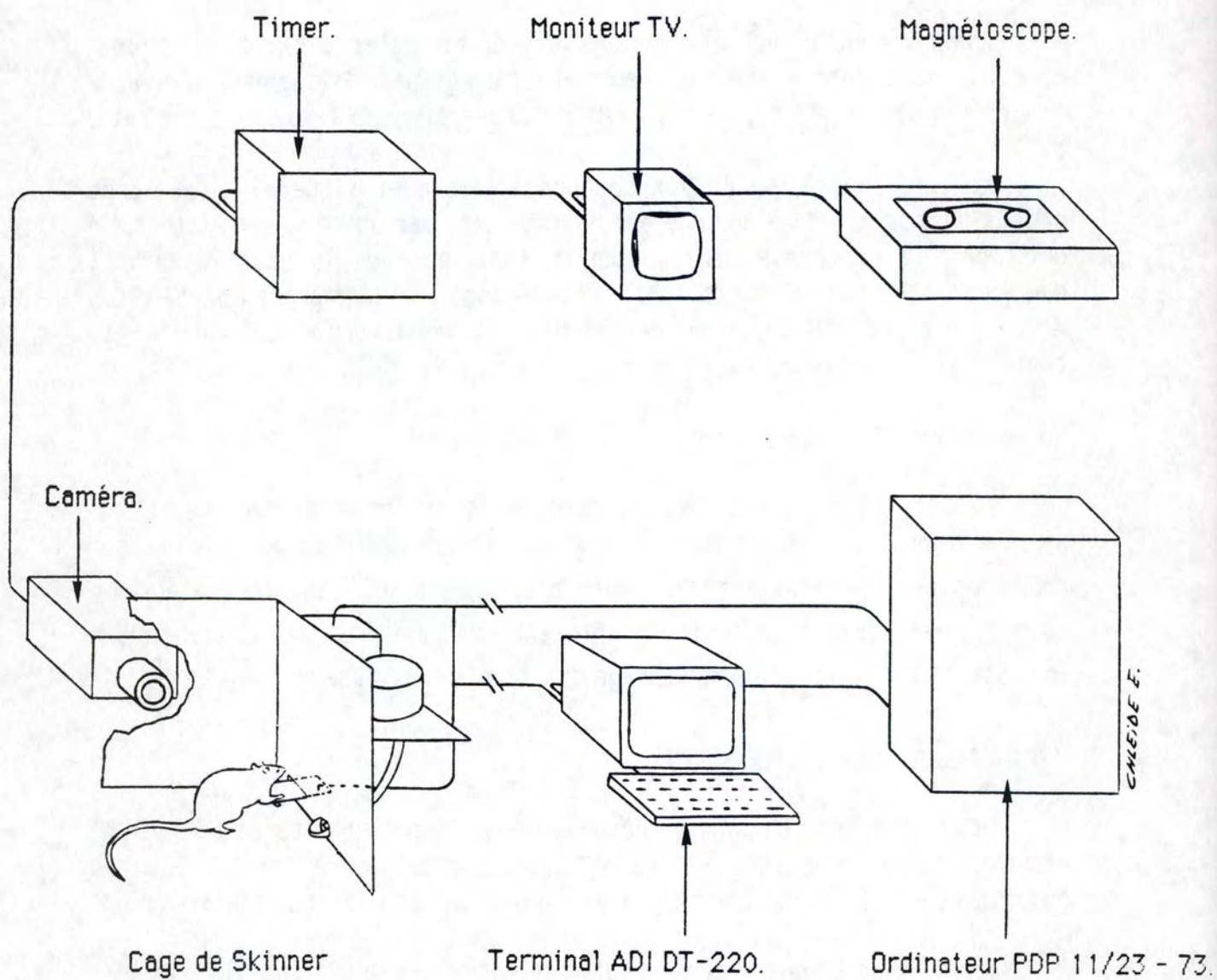
Il s'agit d'un OM-15 Oxygen Monitor de la firme Sensor Medics. Il mesure la pression partielle d'oxygène. La détection et la mesure d'O<sub>2</sub> sont réalisées par un détecteur d'O<sub>2</sub> polarographique placé dans le capteur. Le courant engendré dans le capteur en présence d'O<sub>2</sub> est amplifié et transmis à la console où s'affiche le pourcentage d'O<sub>2</sub> du mélange gazeux.

## 2.4 La source d'oxygène et d'azote.

Deux bonbonnes (Alphagaz) délivrent l'azote (N<sub>2</sub> + gaz rares > 99.999%) et l'oxygène médical (pureté > 99.999%) à des débits allant de 0.5-5 litres par minute à 1-15 litres par minute pour l'oxygène et l'azote respectivement.

## 2.5. Matériel d'observation et d'enregistrement des données (fig. 3).

Une ouverture ( $\varnothing = 293\text{mm}$ ) a été pratiquée dans une des faces du caisson d'isolation en bois pour y placer une caméra (ITC-Ikegami). Celle-ci est reliée à un moniteur (ITC-Ikegami) permettant à l'expérimentateur d'observer indirectement le rat, sans le perturber. Ce système permet également de relier la caméra à un magnétoscope (U-Matic Sony) pour enregistrer les expériences. Un Timer Qualec digital permet de surimprimer le découlement temporel de la séance sur l'écran du moniteur contrôle. Le programme de contrôle du déroulement des séances de FI 60 et d'enregistrement des données a été conçu par Jean-Pierre Peters (Département de Psychologie) pour un ordinateur PDP 11/23 et PDP 11/73 relié par une interface au levier de la cage de Skinner. Cet ordinateur peut être commandé à partir d'un terminal (ADI DT-220) placé à côté de la cage de Skinner (fig. 3).



**Fig. 3.** - Matériel d'observation et d'enregistrement des données.



### 3. Programme d'expériences.

#### 3.1. Programme de conditionnement.

Les renseignements concernant la réalisation du conditionnement sont principalement issus de "Le Conditionnement Operant " (Richelle, 1973), de "Time in Animal Behaviour" (Richelle et Lejeune, 1980) ainsi que de communications personnelles avec Lejeune H.

Une expérience sur des animaux "neûfs", comportera les phases suivantes : l'habituation (ou familiarisation), le dressage (ou shaping) puis le conditionnement au programme expérimental envisagé.

##### A. Habituation (ou familiarisation).

Avant la phase d'habituation, les rats sont progressivement amenés (en  $\pm 7$  jours) à 80% de leur poids normal. Cet état de sous-alimentation garantit un niveau de motivation élevé au départ de la phase d'habituation. Lorsque débute la phase de conditionnement, ce poids est peu à peu ramené à 90%.

Avant d'entreprendre le dressage, il faut laisser le temps à l'animal de se familiariser avec la cage expérimentale. Au début, des réactions émotionnelles au changement de milieu et des conduites d'exploration rendent pratiquement impossibles des manoeuvres systématiques de la part de l'expérimentateur. A l'aide du levier extérieur, l'expérimentateur déclenche le distributeur de renforcements. Celui-ci émet un bruit caractéristique qui initialement entraîne une réaction d'orientation. Rapidement l'animal trouve la nourriture et vient la consommer dès qu'il entend le bruit du distributeur.

Critère pour passer à l'étape suivante : dès que le rat entend le bruit du moteur, il se précipite vers la cupule pour y consommer le renforcement.

##### B. Dressage (ou shaping).

Le dressage consiste à amener l'animal par approximations successives à émettre exactement la réponse exigée.

Le rat habitué à la cage et affamé ne reste pas immobile. On commence par octroyer (levier extérieur) un renforcement à chaque fois que son exploration l'amène près du levier. Très tôt, le rat revient dans la région du levier après qu'il a mangé le renforcement. On renforce ensuite le premier mouvement de patte vers celui-ci. Dès que l'on a renforcé une réponse plus proche du résultat final à obtenir, on cesse immédiatement de renforcer les réponses plus élémentaires. On se montre de plus en plus exigeant jusqu'à ce que la réponse soit bien installée. A ce moment, l'expérimentateur branche le circuit automatique de distribution des renforcements.



Critère pour passer à l'étape suivante : le rat réalise rapidement et de façon répétée l'alternance "levier-cuvette".

### C. Le conditionnement.

-----

Après la phase d'habituation et de dressage, le rat est capable d'effectuer la réponse de base (appuyer sur le levier) pour l'obtention du renforcement. On passe alors à l'étape du conditionnement, lequel définit précisément la relation réponse-renforcement. Dans le cas présent, le conditionnement est un programme à intervalle fixe de 60 secondes (FI 60).

Dans le cas d'un FI 60, toute réponse est renforcée lorsqu'elle suit la réponse précédente d'au moins 60 secondes. Les réponses effectuées avant ce délai sont superflues et sans conséquences pour l'obtention du renforcement. Arriver à conditionner le rat au FI 60 nécessite les étapes suivantes :

- FI 15 : toute réponse est renforcée lorsqu'elle suit la précédente d'au moins 15 secondes.
- FI 30 : toute réponse est renforcée lorsqu'elle suit la précédente d'au moins 30 secondes.
- FI 60 : toute réponse est renforcée lorsqu'elle suit la précédente d'au moins 60 secondes. Une vingtaine de séance en FI 60, à raison d'une séance par jour, sont généralement nécessaires pour que les rats atteignent une performance stabilisée en FI 60.

### 3.2. Traitement hypoxique

Le pourcentage d'oxygène dans la cage à hypoxie est abaissé à 3.5 %. Le rat est alors placé dans la cage et y reste 10 minutes. L'analyseur d'oxygène (OMS 15) permet de vérifier en permanence le pourcentage d'oxygène. Au terme de ce délai, le rat est retiré et est remplacé dans sa cage individuelle.

### 3.3. Traitement pharmacologique

Une dose de 100 mg/kg de piracetam (Nootropil<sup>®</sup>) est injectée au rat par voie intrapéritonéale. Le produit est contenu dans des ampoules à la concentration de 1g/5ml, directement injectable.

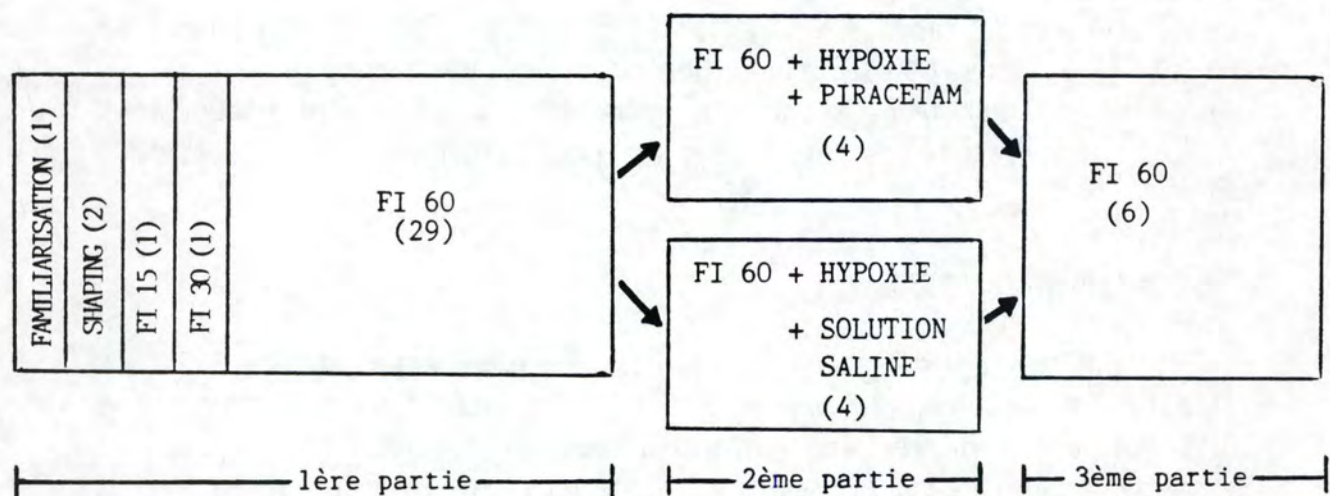
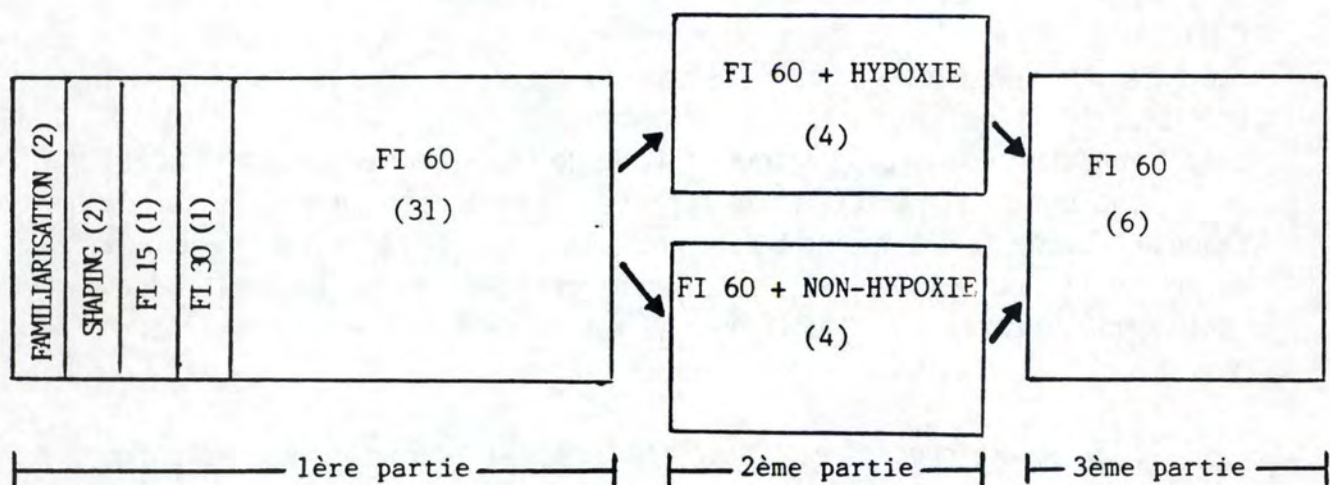
### 3.4. Planification des expériences

#### A. Déroulement d'une séance.

-----

Les séances commencent vers 9h00 et se terminent vers 17h00. Les





nb: Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de séances.

**Fig. 4 et 5 - plan des expériences I et II.**

rats sont pesés avant de débiter la séance expérimentale et reçoivent un complément de nourriture après celle-ci.

Chaque rat est soumis à une séance journalière au cours de laquelle il peut recevoir un maximum de 25 renforcements. Lorsqu'intervient l'hypoxie, elle est effectuée immédiatement après la séance de FI 60. Les rats sont placés 10 minutes dans la cage à hypoxie soit à 3.5% O<sub>2</sub> (rats hypoxiés), soit à 20.9% O<sub>2</sub> (rats "contrôles").

#### B. Plannification des différentes séances.

-----

La présente recherche est constituée de 2 séries d'expériences. Les expériences sont réalisées quotidiennement pour chaque rat.

Dans la première série d'expériences (Expérience I, voir figure 4), on analyse les effets d'une hypoxie sur une performance stabilisée dans un programme à intervalle fixe de 60 secondes (FI 60).

Le groupe de rats utilisé dans cette expérience comporte 15 individus âgés de 6 mois au début des expériences. Après avoir ramené le poids corporel des rats à 80 % du poids initial, les rats débutent l'apprentissage par les étapes suivantes : 2 séances de familiarisation, 5 séances de dressage. Ensuite débutent les contingences spécifiques au programme FI 60 : 1 séance en FI 15, 1 séance en FI 30 et 30 séances en FI 60. Les séances 31, 32, 33 et 34 sont suivies immédiatement par un traitement hypoxique (n=8 rats) ou par un traitement non-hypoxique (n=7 rats).

Enfin, les 6 dernières séances se déroulent sans aucun post-traitement hypoxique ou non-hypoxique.

Dans la seconde série d'expériences (Expérience II, voir figure 5), nous analysons les effets du piracetam sur une performance stabilisée de FI 60 chez des rats soumis à une hypoxie chronique. La première partie des sessions se déroule comme dans l'expérience I : poids des rats amenés à 80 %, habitude (1 séance), dressage (2 séances), FI 15 (1 séance), FI 30 (1 séance) puis FI 60 (25 séances). Ensuite, les 15 rats sont répartis en 2 groupes :

- un groupe de 9 rats qui, 4 jours durant, reçoit du piracetam (100 mg/kg, i.p.) 1/2 heure avant la séance de FI 60.
- un groupe de 6 rats qui, 4 jours durant, reçoit une solution de NaCl (i.p.), 1/2 heure avant la séance de FI 60.

Pour les 2 groupes, les séances sont suivies par un traitement hypoxique. Enfin, lors des 7 dernières séances, les rats des 2 groupes sont soumis à une séance de FI 60, sans aucun pré- ou post-traitement.



#### 4. Enregistrement des données

L'enregistrement des données est réalisé sur un ordinateur PDP 11/73 et PDP 11/23, relié par une interface au levier de la cage de Skinner. Il peut être commandé à partir du terminal (ADI DT-220) placé à côté de la cage de Skinner (fig. 3).

Différents paramètres ont été retenus pour caractériser au mieux la performance des rats dans le FI 60.

- **temps total de la séance** : temps mis par les rat pour obtenir 24 renforcements au cours des séances de FI 15, FI 30 ou FI 60.
- **nombre de renforcements** : nombre total de renforcements obtenus par séance.
- **temps de pause** : la pause est la période qui suit une réponse renforcée et pendant laquelle aucune réponse n'est émise. Calculée pour le nombre total de renforcements obtenus par séance, elle nous donne le temps de pause moyen.
- **taux de réponse** : nombre de réponses par minutes. Il est établi sur la période d'activité (La période d'activité est égale à la différence de temps entre le "temps total" et la somme des "temps de pause").
- **index de courbure moyen** : cet index permet d'estimer la qualité de la régulation temporelle dans un FI. Lors d'un FI, un intervalle sans réponse (la pause) suit chaque renforcement. Cette pause est suivie par des réponses non-renforcées dont l'émission augmente au fur et à mesure que l'on s'approche du moment où le renforcement peut être obtenu. L'index de courbure (Fry, Kelleher et Cook, 1960) permet de caractériser l'aire située sous la fonction de distribution cumulée des réponses (cfr. annexe 1). Les valeurs extrêmes de l'index oscillent entre +1 et -1, selon que toutes les réponses sont émises respectivement au tout début ou à la fin de l'intervalle de temps défini par le FI.
- **distribution temporelle des réponses** : elle représente les proportions de réponses émises dans chaque tranche temporelle successive du FI. Dans la cas présent, on utilise des classes de 5 secondes. Cette distribution est établie par rat et par session.
- **nombre de défécations** : nombre de défécations effectuées pendant la séance expérimentale dans la cage de Skinner. Ce paramètre n'a été calculé que pour la deuxième série d'expériences.
- **réponse tardive** : réponse d'appui effectuée, au cours des séances de FI 60, au-delà de la 65ème seconde consécutive à l'obtention du renforcement.

#### 5. Traitement des résultats

Pour nos tests statistiques, nous avons utilisés le test T de Student pour les comparaisons de moyennes, tel qu'il est décrit dans l'ouvrage de



Van-Vyve-Genette et al. (1986). Tout au long de l'analyse des résultats, la symbolisation suivante a été utilisée :

- NS : non significatif : lorsque la probabilité qu'il y ait une différence entre 2 valeurs est inférieure à 95 %.
- S : significatif : lorsque la probabilité qu'il y ait une différence entre 2 valeurs est supérieure à 95 % et inférieure à 99 %.
- SS : hautement significatif : lorsque la probabilité qu'il y ait une différence entre 2 valeurs est supérieure à 99 %.



### **TROISIEME PARTIE : RESULTATS ET COMMENTAIRES.**

1. Expérience 1 : effets de l'hypoxie sur une performance stabilisée dans le FI 60.
2. Expérience 2 : effets protecteurs du piracetam envers les perturbations induites par hypoxie dans la performance stabilisée du FI 60.

## INTRODUCTION

Les deux expériences sont analysées séparément et successivement. Rappelons que la première expérience consiste à étudier les modifications qu'un traitement hypoxique chronique peut engendrer au niveau d'une performance stabilisée. La seconde expérience vise à étudier les effets du piracetam sur un tel traitement. Le programme de conditionnement utilisé dans le présent travail est un programme à intervalle fixe de 60 secondes ou FI 60.

Pour les 2 expériences, l'analyse est scindée en 3 parties :

- **1ère partie** : - acquisition de la régulation temporelle dans le FI 60.
- **2ème partie** : - effet de 4 séances d'hypoxie sur la performance stabilisée dans le FI 60 (Expérience I).
  - effet du piracetam sur les modifications de performance induites par le traitement hypoxique au cours des 4 sessions du FI 60 (Expérience II).
- **3ème partie** : - évolution de la performance dans le FI 60 suite à l'arrêt du traitement hypoxique (Expérience I).
  - évolution de la performance dans le FI 60 suite à l'arrêt du traitement pharmacologique au piracetam et du traitement hypoxique (Expérience II).

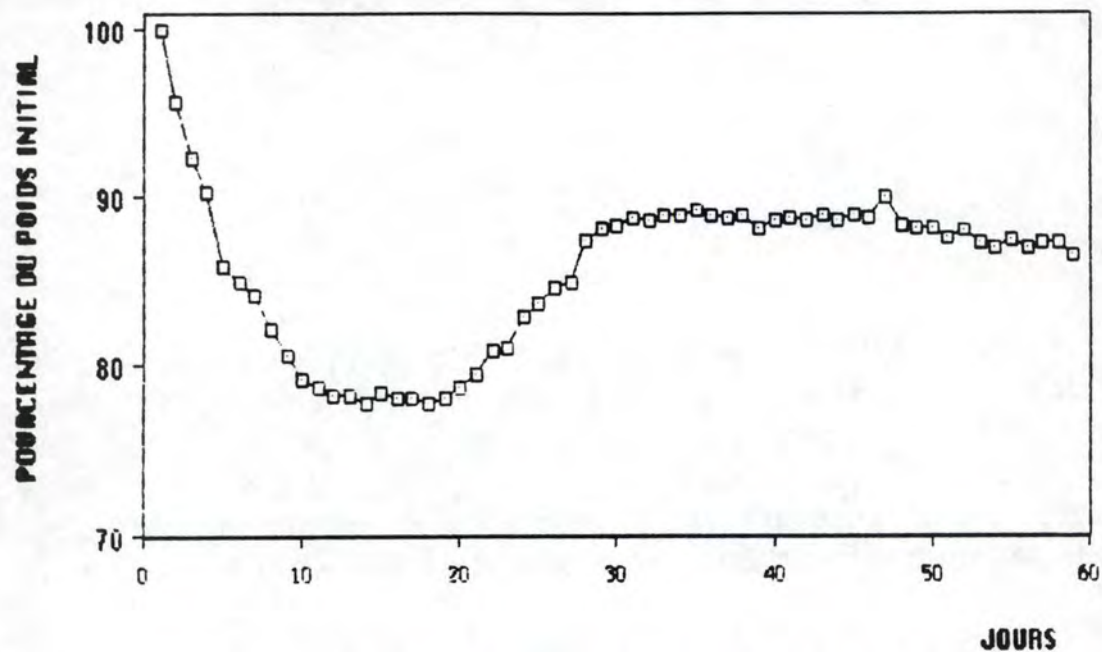
Chacune des 3 parties est abordée à l'aide des paramètres suivants :

- le temps total.
- le temps de pause.
- le taux de réponses.
- l'index de courbure.
- la distribution temporelle des réponses.

Une feuille double et dépliant, placée en fin de mémoire, reprend le plan des 2 expériences, une définition des différents paramètres ainsi qu'un glossaire décrivant les abréviations employées dans l'analyse et la discussion.

Au bout de chaque paragraphe, un encadré reprend les principales observations effectuées lors de l'analyse de chacune des 3 parties des 2 expériences.

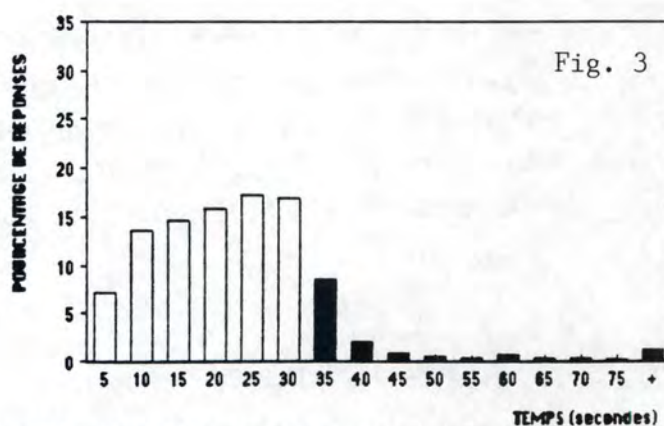
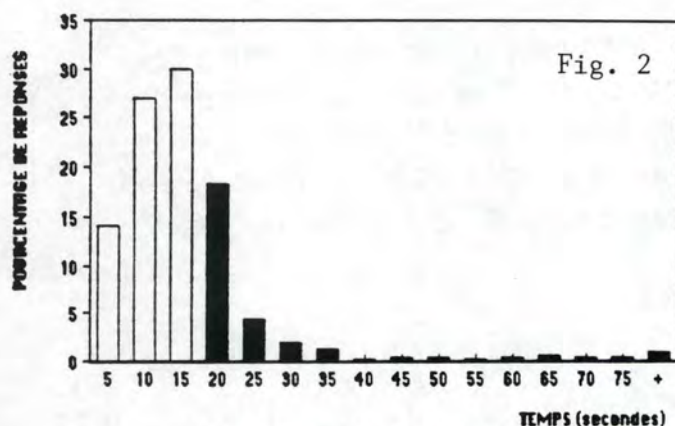




**Fig. 1-** Evolution du poids des rats lors des 59 jours de l'expérience.

	Temps total (sec.)	Temps de pause (sec.)	Taux de réponses	Index de courbure
FI 15	561.3	4.63	11.77	0.43
FI 30	944.2	7.10	13.24	0.35

**Tableau 1** - Valeurs moyennes des différents paramètres de la performance au cours du FI 15 et du FI 30.



**Fig. 2 et 3** - Distribution temporelle des réponses au cours du FI 15 et du FI 30.

□ = réponses non renforcées. ■ = réponses renforcées.  
+ = réponses émises après la 80ème seconde.



## 1. Expérience 1 : effet de l'hypoxie sur une performance stabilisée dans le FI 60.

### 1.1. 1ère partie : acquisition de la régulation temporelle dans le FI 60.

Le conditionnement proprement dit ne commençait qu'après avoir ramené le poids des rats à 80 % de leur poids initial. La courbe d'évolution des poids (fig. 1) montre bien que ce prérequis a été obtenu pour le début de la première expérience. Il faut cependant noter la difficulté qu'il y a eu à faire ensuite remonter le poids des rats à 90 % pour le début des séances de FI 60.

Comme nous l'avons expliqué dans le chapitre consacré au matériel et méthode, l'acquisition de la régulation temporelle dans le FI 60 a nécessité la succession de 5 phases :

#### - phase de familiarisation :

Deux séances ont suffi aux rats pour qu'ils apprennent à s'orienter vers la cuvette et y manger le renforcement, ce en réponse immédiate au déclenchement du distributeur.

#### - phase de shaping :

Celle-ci consistait à inciter les rats à déclencher eux-mêmes le distributeur en appuyant sur le levier. Au terme de 5 séances, les rats réalisent de façon régulière et rapide l'aller-retour "levier mangeoire".

#### - phase de FI 15 puis phase de FI 30 :

Ces 2 phases permettent de progressivement imposer aux sujets d'expériences les contingences propres au FI 60 tout en évitant le phénomène d'extinction, lequel pourrait se produire suite à un passage trop rapide du programme à renforcement continu (chaque appui sur levier est renforcé) au FI 60 (un délai minimum de 60 secondes est imposé pour l'obtention de chaque renforcement).

Le tableau 1 reprend, à titre indicatif, la valeur des différents paramètres caractérisant la performance des rats pour ces 2 phases. La figure 2 et 3 dessinent la distribution temporelle des réponses pour ces mêmes séances. On remarque, lors du passage du FI 15 au FI 30, que le temps de pause augmente et que la distribution temporelle des réponses se déplace vers la droite, ce qui atteste d'une évolution positive de la performance. L'index de courbure ne semble pas évoluer, ce qui se justifie par le fait qu'on ne laisse pas aux rats le temps nécessaire pour maîtriser la régulation temporelle de leurs réponses dans le FI 15 et le FI 30.



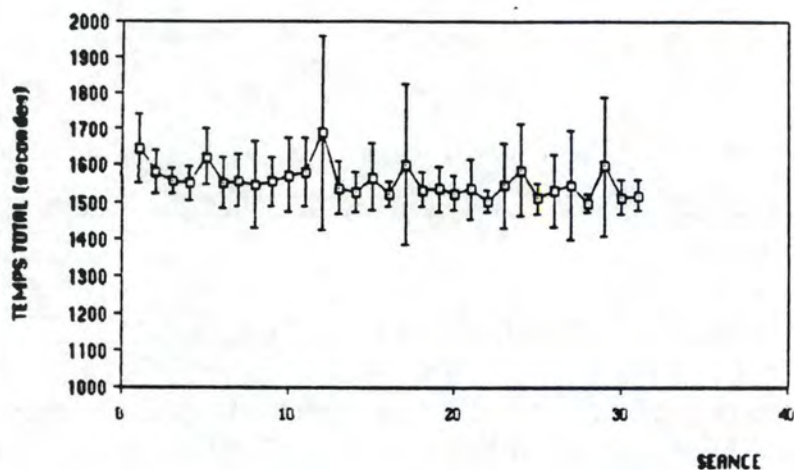


Fig. 4

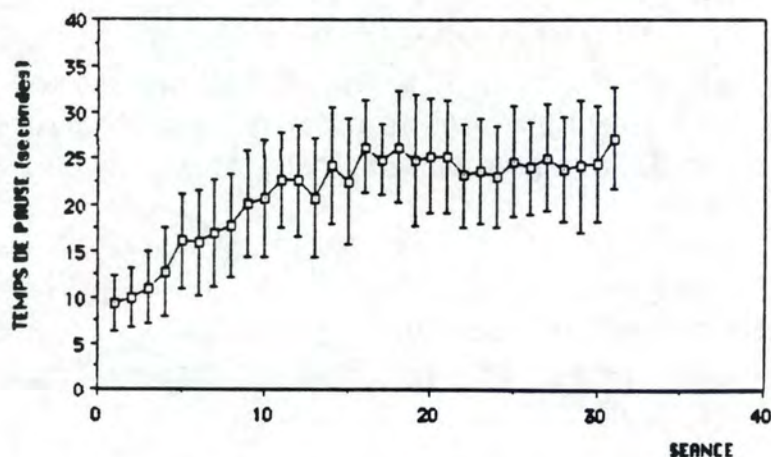


Fig. 5

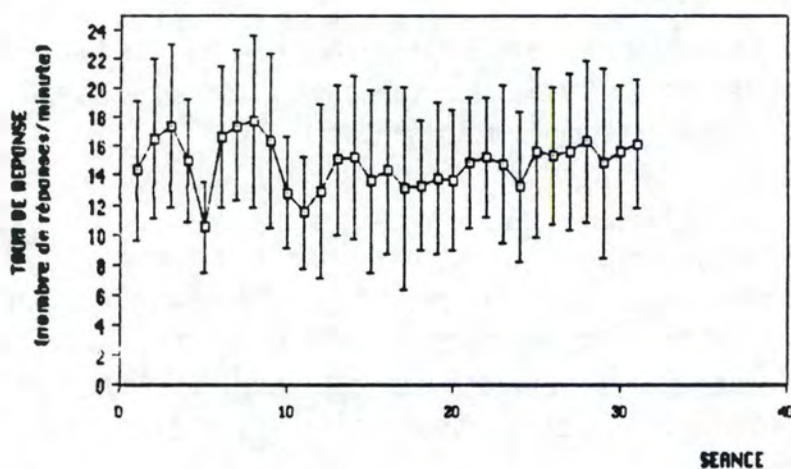


Fig. 6

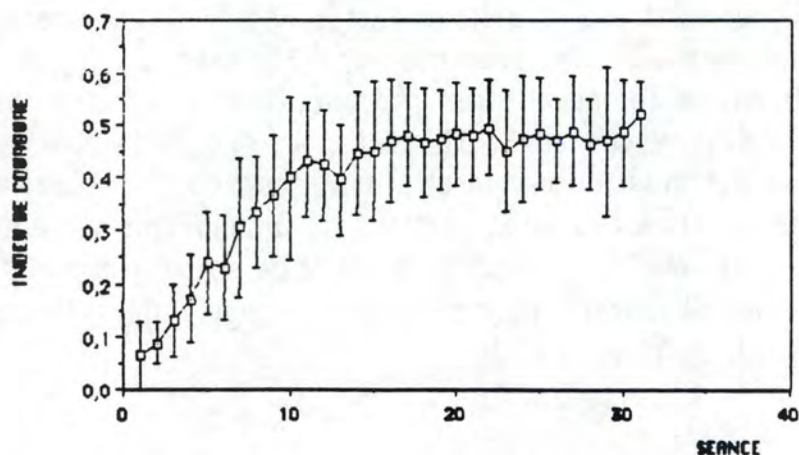


Fig. 7

Fig. 4 à 7 - Evolution du temps total, du temps de pause, du taux de réponses et de l'index de courbure au cours des 31 séances de FI 60 de la 1ère partie de l'expérience.



- phase de FI 60 :

Cette phase comporte 31 séances de FI 60, chacune limitée par l'obtention d'un maximum de 24 renforcements. Elle a pour but de faire acquérir aux rats une régulation temporelle de leurs réponses et à stabiliser celle-ci avant de soumettre une partie d'entre eux à l'hypoxie.

a) Le temps total : il nous apparaît clairement à la figure 4 que ce paramètre n'évolue pas sensiblement au cours des 31 séances. L'ensemble des valeurs oscille entre 1500 et 1700 secondes.

b) Le temps de pause : l'évolution de ce paramètre au cours des 31 séances de FI 60 est représentée à la figure 5. On assiste lors des 15 premières séances à une augmentation régulière du temps de pause. A partir de cette 15ème séance, ce paramètre se stabilise à une valeur de 23 à 27 secondes. Traduit au plan comportemental, ce chiffre signifie que les rats n'appuient pas sur le levier en moyenne 23 à 27 secondes suite à l'obtention de chaque renforcement. Cette donnée correspond à ce qui est généralement décrit dans la littérature (Richelle, 1973; Richelle et Lejeune, 1980; Lejeune et al., 1986), à savoir qu'une performance stabilisée dans un programme à intervalle fixe se caractérise par une pause valant le tiers du délais total imposé. Dans le cas présent, la pause est de 23 à 27 secondes pour un programme à intervalle fixe de 60 secondes.

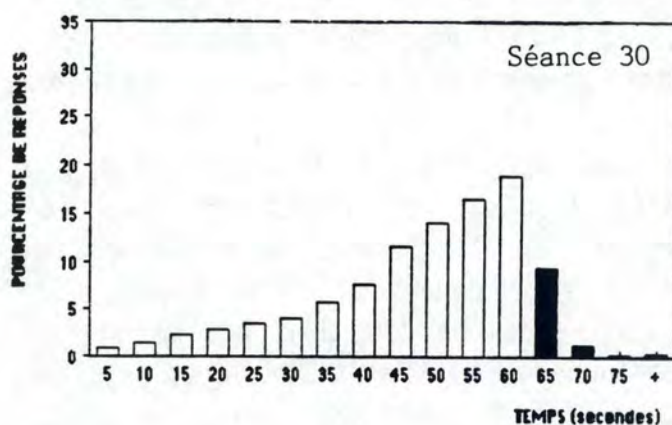
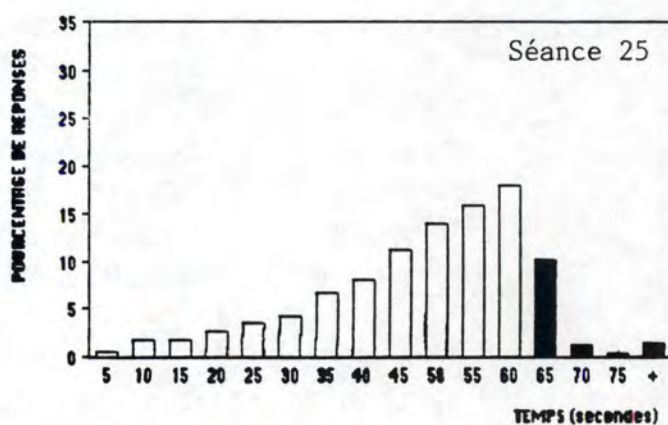
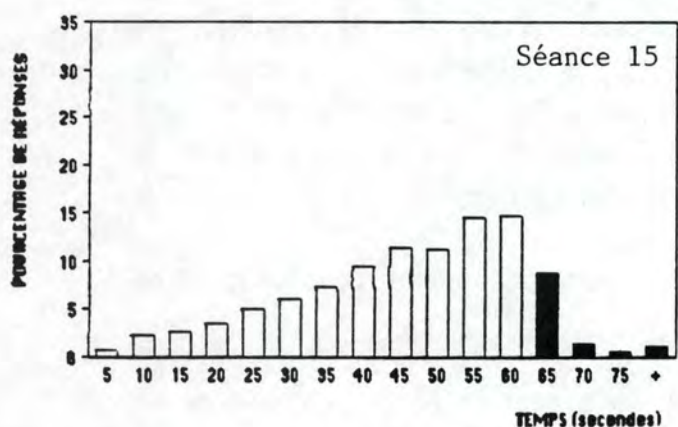
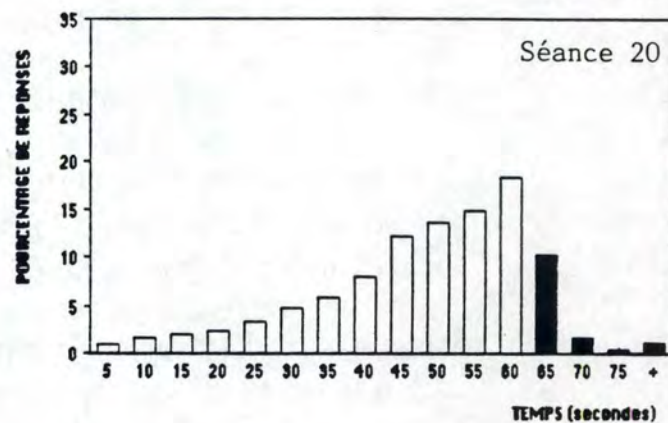
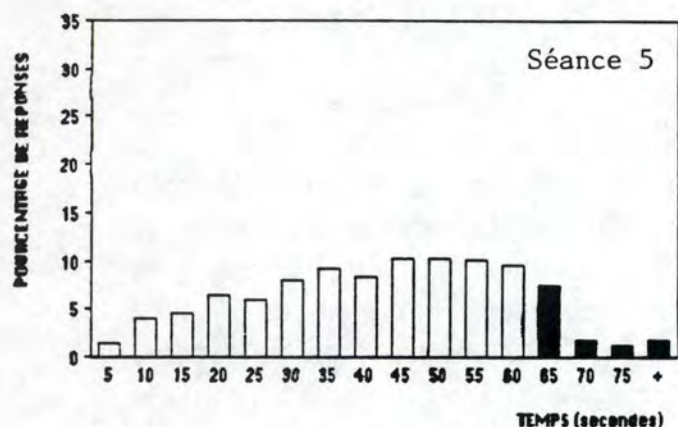
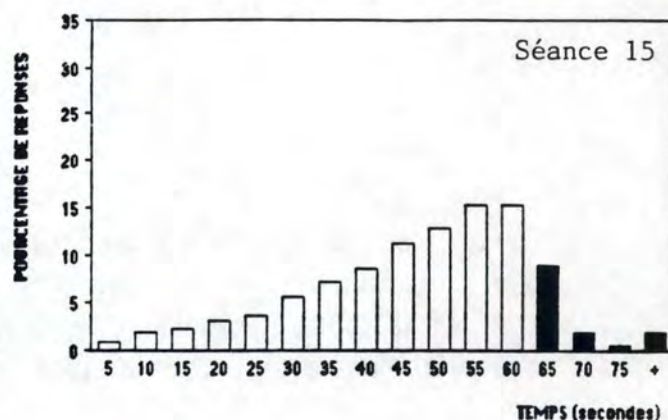
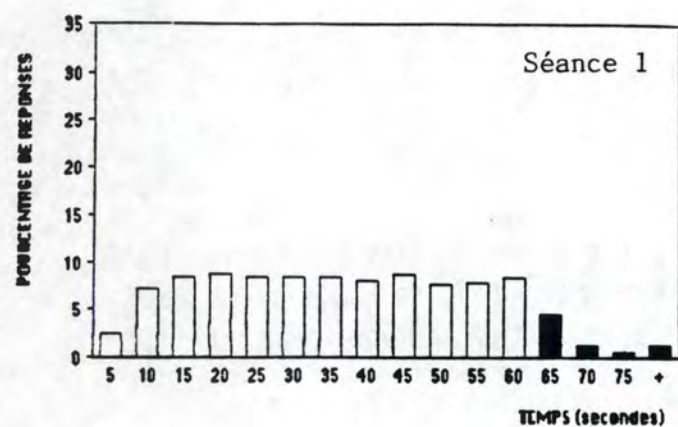
Pendant les 17 séances suivantes, le temps de pause n'évolue plus de façon importante.

c) Le taux de réponses : tout comme le temps total, ce paramètre se modifie peu au cours des séances (fig. 6). A partir de la 15ème séance, les valeurs moyennes restent globalement stables d'un jour à l'autre : les rats appuient sur le levier entre 14 et 16 fois par minute.

d) L'index de courbure : de même que pour le temps de pause, on observe une augmentation régulière de l'index de courbure lors des 15 premières séances (fig. 7). Ensuite, la valeur de ce paramètre se stabilise entre 0.45 et 0.52 et n'évolue plus jusqu'à la 31ème séance.

Rappelons ici que l'index de courbure rend compte de la régulation temporelle des réponses. Ses valeurs théoriques extrêmes sont -1 et +1 suivant que toutes les réponses sont émises respectivement au tout début ou à la fin de l'intervalle de temps défini par le FI. Un index de courbure de +1 est bien entendu presque impossible à obtenir dans la pratique car il signifierait que, dans un FI 60, le rat attendrait les dernières secondes pour répondre : il n'y aurait globalement aucune réponse en dessous des 55 premières secondes consécutives à chaque





**Fig. 8** - Evolution de la distribution temporelle des réponses au cours des 30 premières séances de FI 60.

□ = réponses non renforcées. ■ = réponses renforcées.

+ = réponses émises après la 80ème seconde.



réponse renforcée.

La valeur obtenue ici (+ 0.5) correspond à ce qui est décrit dans la littérature (Richelle, 1973; Richelle et Lejeune, 1980; Lejeune et al., 1986).

- e) La distribution temporelle des réponses : comme le montre la figure 8, la distribution temporelle des réponses se déplace progressivement vers la droite en fonction des séances, ce qui atteste d'une évolution positive de l'apprentissage. Dès la 15ème séance, on assiste à une stabilisation de la distribution temporelle avec un maximum de réponses entre la 55ème et la 60ème seconde.

#### Conclusion :

- le but de cette première phase était de faire acquérir une régulation temporelle des réponses d'appui sur levier chez des rats soumis à un FI 60. L'évolution des différents paramètres nous montre que la performance est stabilisée à partir de la 15ème séance. Les rats disposent donc de 16 séances supplémentaires (de la 15ème à la 31ème) pour consolider leur apprentissage. La deuxième partie de cette 1ère expérience consiste à étudier les éventuelles variations de cette performance suite à l'application d'un traitement hypoxique chronique.
- il est à souligner ici l'importance de la variabilité inter-individuelle pour les différents paramètres décrivant la performance. Cette variabilité, présente tout au long des expériences, constituera par la suite une limite à la mise en évidence de différences significatives dans les résultats obtenus.

#### 1.2. 2ème partie : effet de 4 séances d'hypoxie sur la performance de régulation temporelle dans un FI 60.

Conformément à ce qui a été prévu, 8 rats ont été soumis à l'hypoxie immédiatement après la séance de FI 60 (groupe H), ce pour 4 séances hebdomadaires. Les 7 autres rats ne subissant pas l'hypoxie constituent le groupe contrôle (groupe NH).

nb : suite à un problème technique lié à l'ordinateur, nous avons perdu les données de la 4ème séance de cette deuxième partie et celles de 3



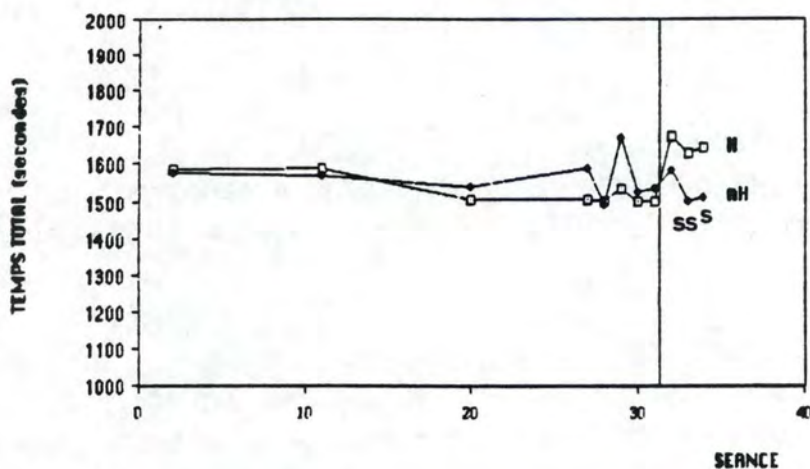


Fig. 9

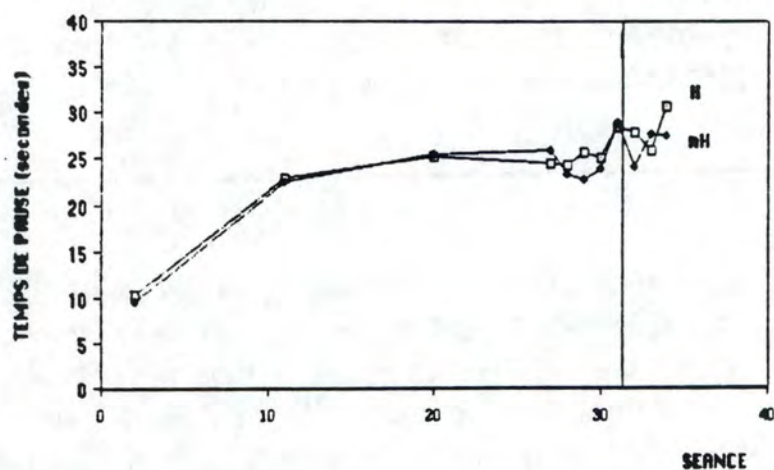


Fig. 10

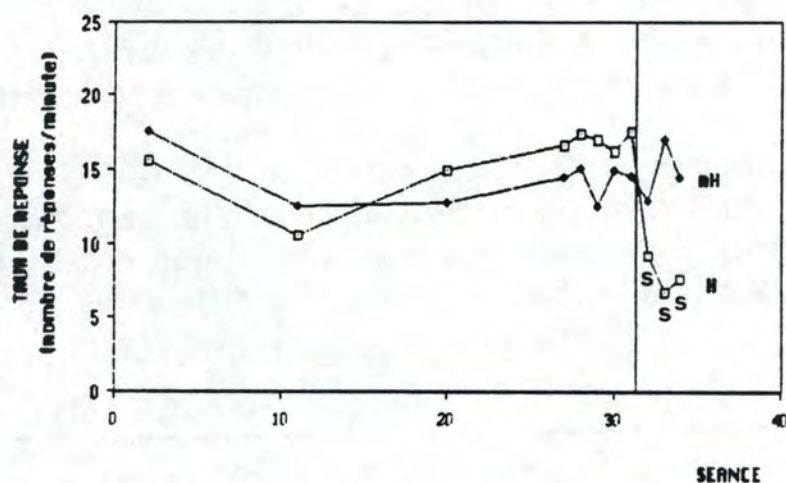


Fig. 11

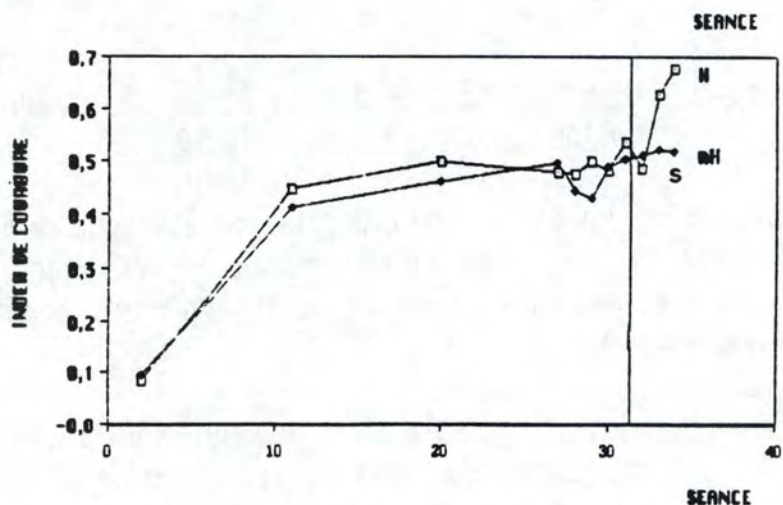


Fig. 12

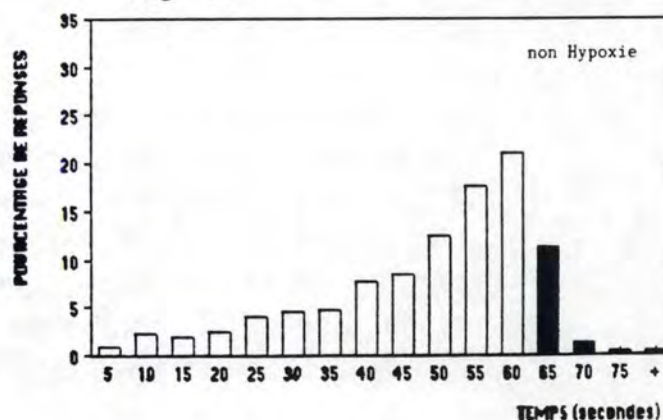
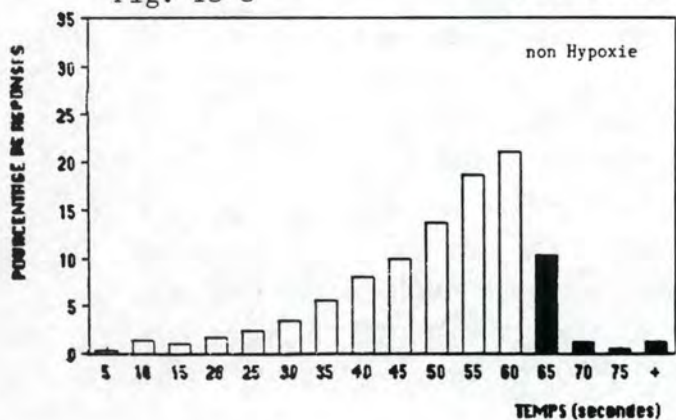
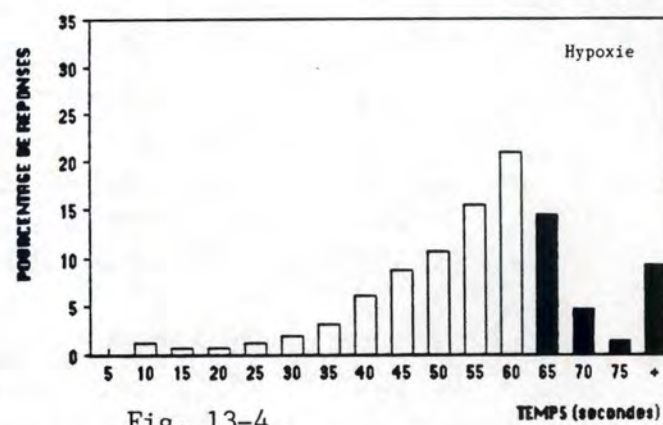
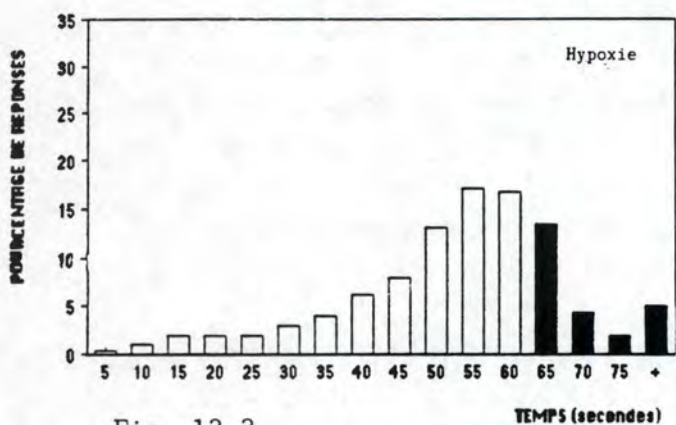
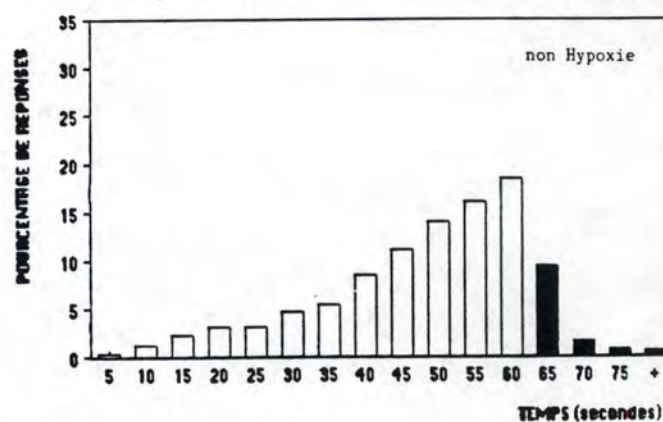
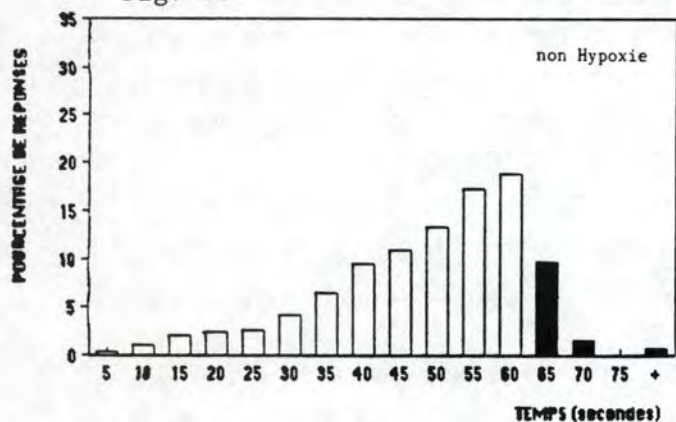
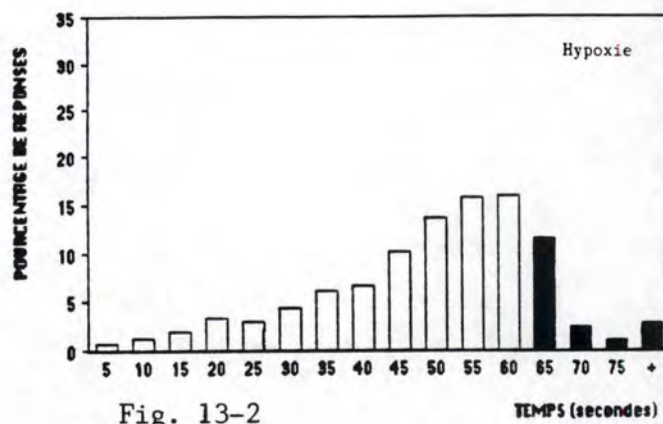
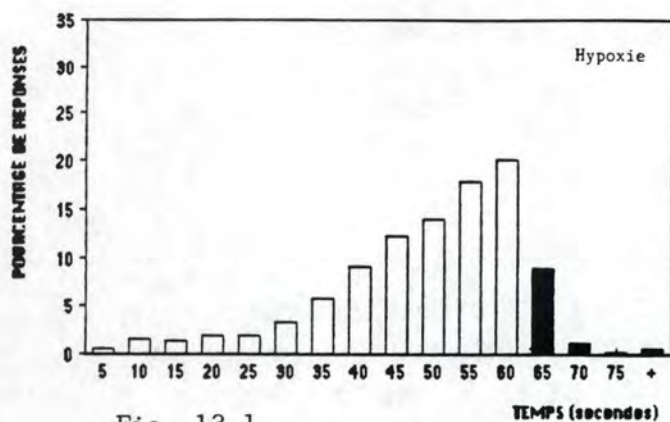
Fig. 9 à 12 - Evolution du temps total, du temps de pause, du taux de réponses et de l'index de courbure lors des séances d'acquisition du FI 60, puis lors des 3 séances de FI 60 consécutives au traitement hypoxique (H) ou non-hypoxique (nH).



rats du groupe H lors de la 2ème séance.

- a) Le temps total : avant de passer à l'étude du temps total lors des séances suivant l'hypoxie, nous avons voulu nous assurer que les différents paramètres ne différaient pas significativement entre les 2 groupes de rats lors de l'acquisition du FI 60, surtout pour les 5 dernières séances de la 1ère partie (séances 27 à 31). La figure 9 nous montre que les 2 groupes de rats ont un temps total similaire tout au long de la phase d'acquisition. Par contre, ce paramètre augmente pour le groupe H dès la première séance consécutive à l'hypoxie. La différence est significative pour la 2ème et la 3ème séance. Par ailleurs, 2 rats du groupe H et 1 rat du groupe NH sont restés peu actifs lors de la 2ème séance faisant suite à l'hypoxie. L'un de ces 2 rats du groupe H est mort avant la 3ème séance tandis que les 2 autres restaient peu actifs pour cette séance. Nous n'avons pas tenu compte de ces 3 sujets dans nos calculs statistiques. En effet, nous n'aurions pu inclure ces 3 rats que pour certains paramètres (taux de réponses, temps total), leur manque d'activité au cours des séances de FI 60 annulant toute possibilité d'analyser l'index de courbure, la pause et la distribution temporelle des réponses. Pour rester homogène dans notre analyse, nous avons préféré écarter ces rats malgré que par cette élimination de sujets particulièrement marqués par l'hypoxie, nous diminuons d'autant les possibilités de mettre en évidence des effets significatifs de l'hypoxie.
- b) Le temps de pause : les résultats pour les groupes H et NH sont repris à la figure 10. Nous n'observons aucune différence significative entre les 2 groupes, tant lors de l'acquisition du FI 60 (1ère partie) que lors des séances consécutives au traitement hypoxique (2ème partie).
- c) Le taux de réponses : lors de l'acquisition du FI 60 (1ère partie), nous n'observons aucune différence significative entre le groupe H et le groupe NH (fig. 11). Par contre, dès la première séance consécutive à l'hypoxie et pour les 2 séances suivantes, les rats du groupe H ont un taux de réponses significativement diminué alors que le groupe contrôle se maintient à 15 réponses par minute, valeur similaire à celle obtenue lors de la 1ère partie de l'expérience (14-16 rép./min.).
- d) L'index de courbure : ce paramètre ne diffère pas significativement entre les 2 groupes de rats lors de l'acquisition de la régulation temporelle. Au cours de la 2ème partie, il faut attendre la 3ème séance pour observer une différence significative, en faveur du groupe H (fig. 12).





**Fig. 13 - Distribution temporelle des réponses pour le groupe H et nH lors de la dernière séance d'acquisition du FI 60 (fig. 13-1), puis lors des 3 séances consécutives à l'hypoxie (13-2 à 13-4).**

■ = réponses renforcées. □ = réponses non-renforcées.

+ = réponses émises après la 80ème seconde.



e) La distribution temporelle des réponses (fig. 13) : la figure 13-1 montre que les 2 groupes de rats avaient une distribution temporelle de réponses équivalente lors de la dernière séance de la performance stabilisée. Dans les 2 cas, le pourcentage de réponses reste faible jusqu'à la 25ème seconde, ce qui confirme les valeurs obtenues pour la pause. Ensuite, les rats répondent de plus en plus au fur et à mesure que le délai se termine. Au delà de la 65ème seconde, seule une faible proportion de réponses reste fournie.

Pour les 2 premières séances suivant l'hypoxie (fig. 13-2 et 13-3), nous assistons à une diminution des réponses émises entre la 40ème et la 60ème seconde alors que ce même pourcentage reste globalement constant de la 1ère à la 39ème seconde. Lors de la séance suivante (fig. 13-4), nous constatons que la proportion des réponses émises entre la 40ème et la 60ème seconde réaugmente alors qu'elle tend à diminuer entre la 1ère et la 39ème seconde.

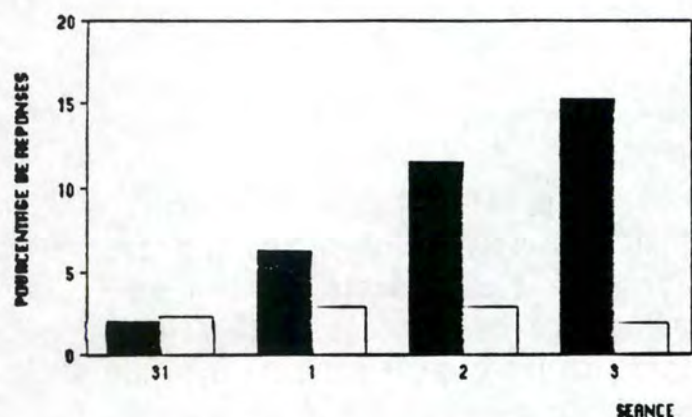
Dans le même temps, le groupe NH garde une distribution temporelle caractéristique d'une performance stabilisée.

Comme le montre la figure 14, le pourcentage de réponses tardives augmente de façon très marquée et continue pour le groupe H au cours des séances suivant l'hypoxie, ce qui n'est pas du tout le cas du groupe contrôle. Ainsi, après la 3ème séance d'hypoxie, le pourcentage de réponses tardives des rats du groupe H est 8 fois plus grande que celle des rats du groupe NH.

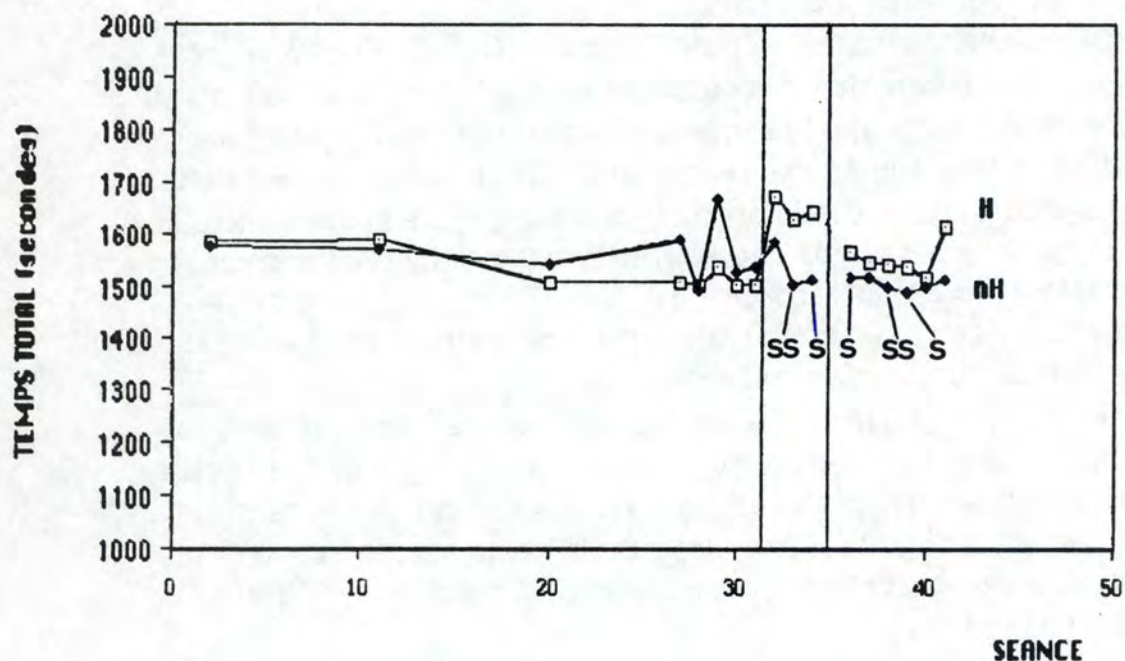
#### Conclusion :

- une analyse préliminaire montre que les 2 groupes de rats ne diffèrent pas significativement pour les paramètres décrivant les 5 dernières séances de stabilisation de la performance (séances 27 à 31).
- les rats ayant subi l'hypoxie manifestent clairement des perturbations de leur performance. Cela se marque de façon significative à des moments différents selon le paramètre envisagé :
  - une diminution du temps total de séance (pour la 2ème et 3ème séance consécutive à l'hypoxie).
  - une diminution du taux de réponses (de la 1ère à la 3ème séance consécutive à l'hypoxie).
  - une augmentation de l'index de courbure (lors de la 3ème séance consécutive à l'hypoxie).
  - une modification de la distribution temporelle des réponses (pour

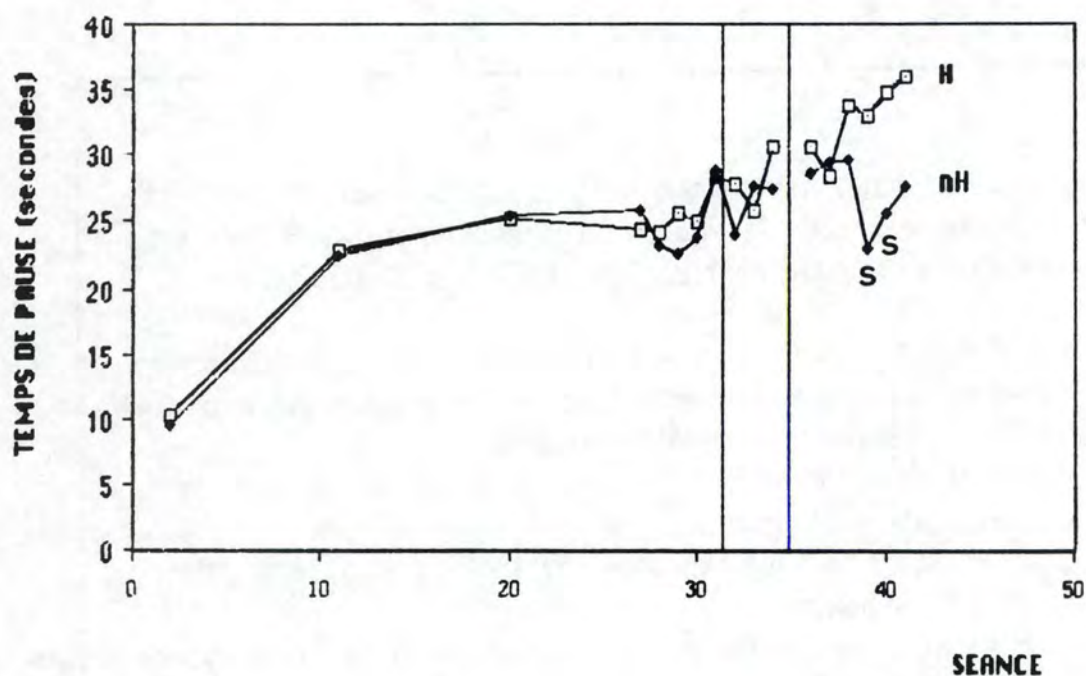




**Fig. 14** - Evolution du pourcentage de réponses tardives émises lors de la 31ème séance de stabilisation, puis lors des 3 séances consécutives au traitement hypoxique (■) ou non-hypoxique (□).



**Fig. 15**



**Fig. 16**

**Fig. 15 et 16** - Evolution du temps total et du temps de pause lors des séances des 2 premières parties de l'expérience, puis lors des 6 séances consécutives à l'arrêt du traitement hypoxique (H) ou non-hypoxique (nH).



les 3 séances consécutives à l'hypoxie) se caractérisant essentiellement par une forte augmentation du pourcentage de réponses tardives.

Au cours de la 3ème partie de cette première expérience, la procédure suivie est la même que celle de la 1ère partie : les rats sont replacés dans leur cage individuelle immédiatement après la séance de FI 60, sans aucun post-traitement hypoxique ou non-hypoxique. Ceci doit nous permettre d'étudier les éventuelles capacités de récupération de performance chez les rats ayant subi le traitement hypoxique.

### 1.3. 3ème partie : évolution de la performance suite à l'arrêt du traitement hypoxique.

nb : - Des problèmes de baisse de tension sur le réseau ont perturbés l'enregistrement par l'ordinateur des données de certains rats :

- 3 rats du groupe NH et 1 rat du groupe H lors de la première séance.
- 1 rat du groupe NH lors de la deuxième séance.
- 2 rats du groupe NH et 2 rats du groupe H lors de la 3ème séance.
- Par ailleurs, le rat inactif du groupe H lors des séances de la 2ème partie est resté inactif au cours de cette 3ème partie.

a) Le temps total : la figure 15 montre que le temps total du groupe H est supérieur à celui des rats du groupe NH, ce pour les 6 séances de FI 60. La différence est significative lors de la 1ère et 4ème séance et hautement significative lors de la 3ème séance.

b) Le temps de pause (fig. 16) : au cours des 3 premières séances, nous ne mettons pas de différence significative en évidence entre les 2 groupes de rats. Par contre, ce paramètre augmente progressivement lors des 4 séances suivantes. Cette évolution se marque de façon significative pour la 4ème et la 5ème séance.

Cependant, comme le montre la figure 16, la valeur du temps de pause du groupe NH est nettement plus basse lors de la 4ème séance que pour le reste des séances. Une analyse plus détaillée nous indique que cet écart est dû à un faible temps de pause pour 4 rats sur 7. Nous n'en connaissons pas la raison. Rien, en effet, dans le déroulement de la séance, ne semble justifier cette diminution.



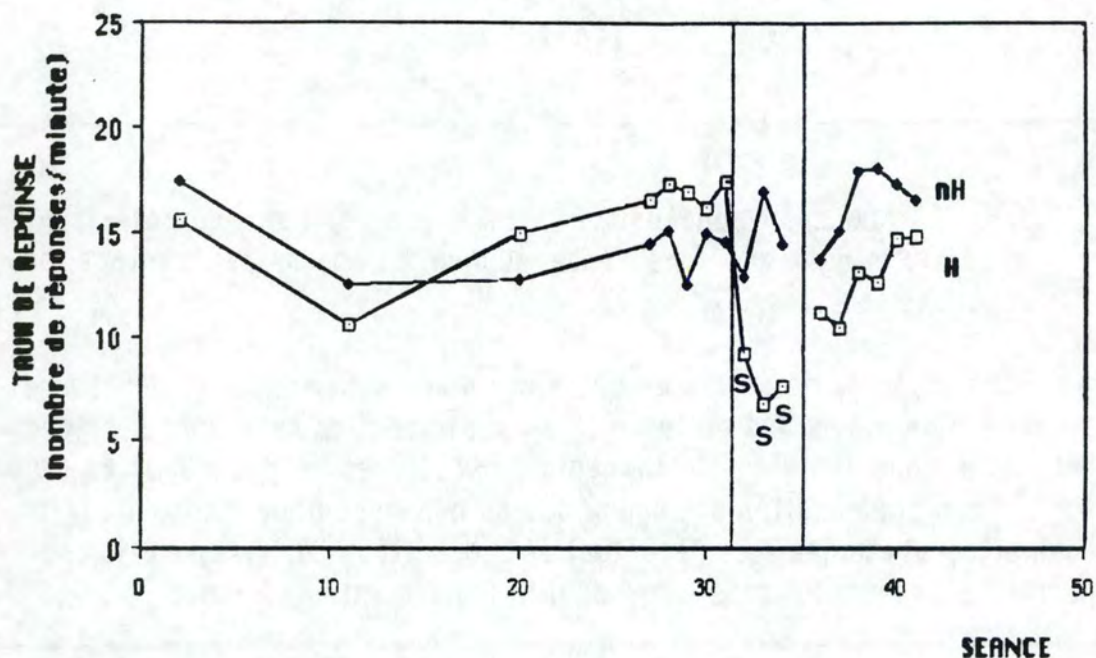


Fig.17

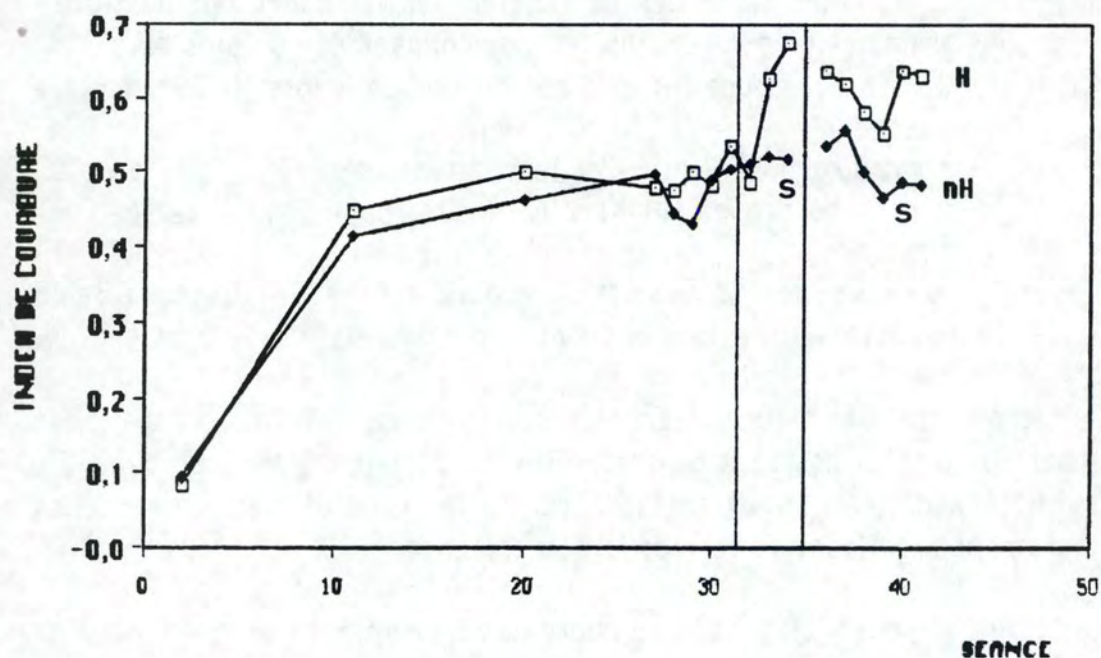
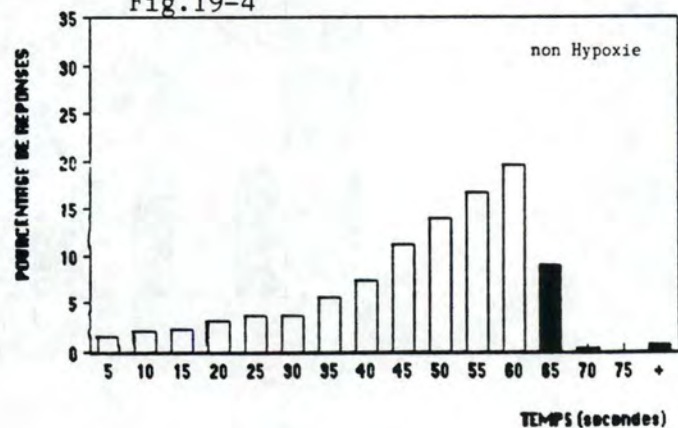
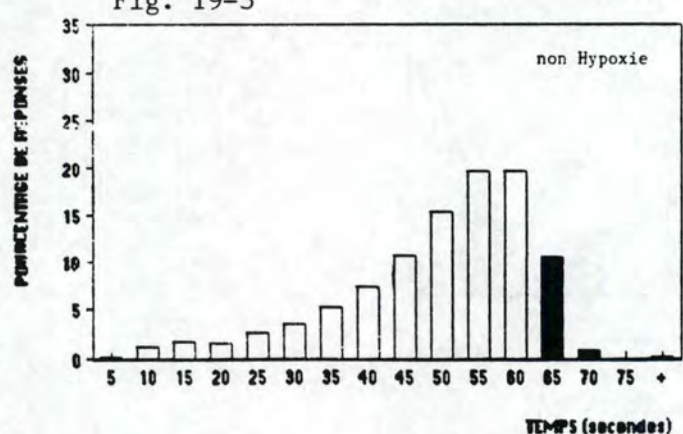
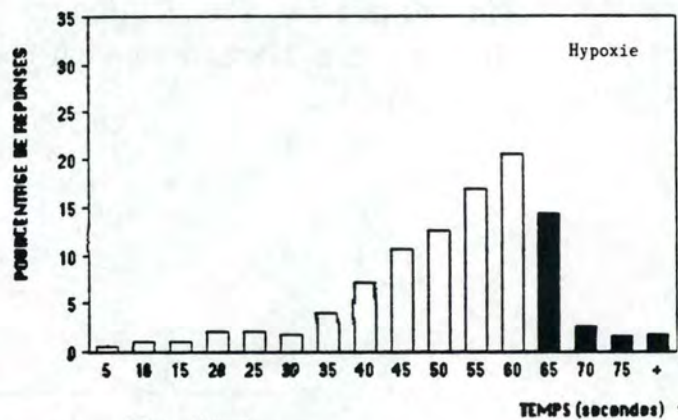
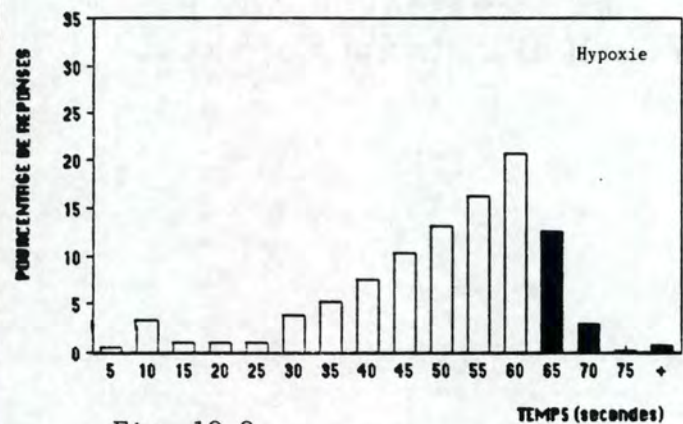
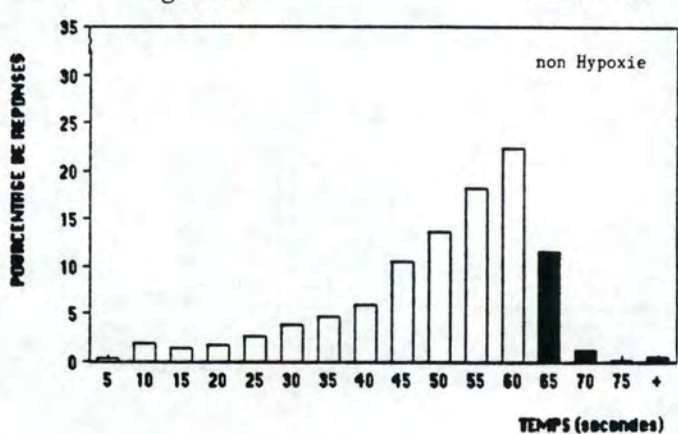
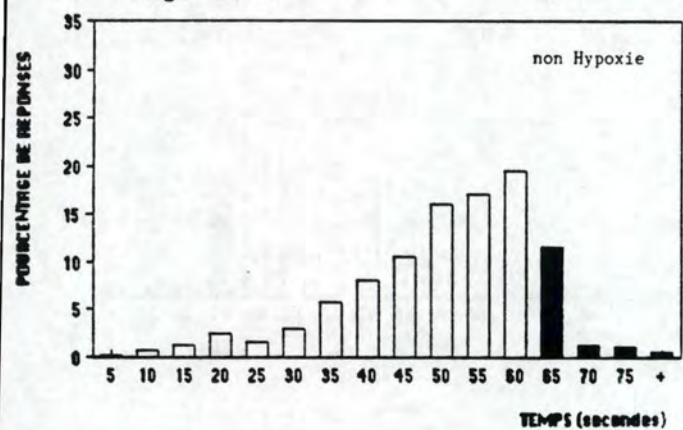
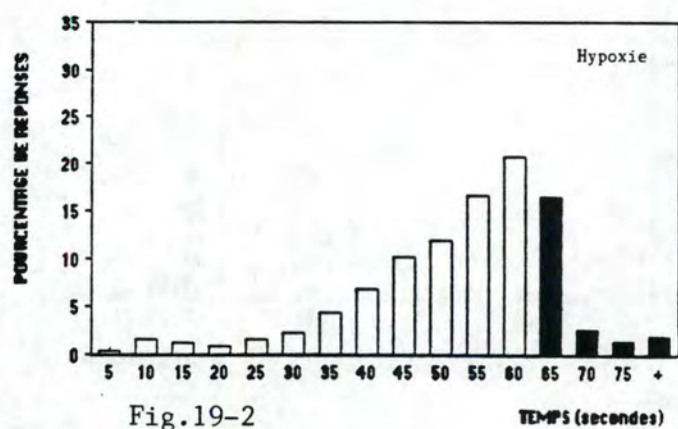
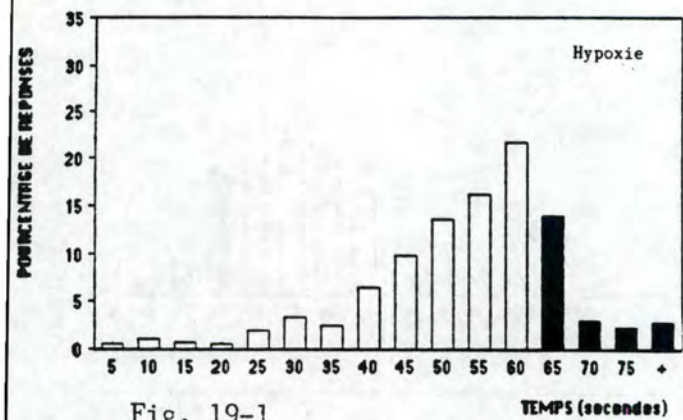


Fig.18

Fig. 17 et 18 - Evolution du taux de réponses et de l'index de courbure lors des séances des 2 premières parties de l'expérience, puis lors des 6 séances consécutives à l'arrêt du traitement hypoxique (H) ou non-hypoxique (nH).



Légende au verso.



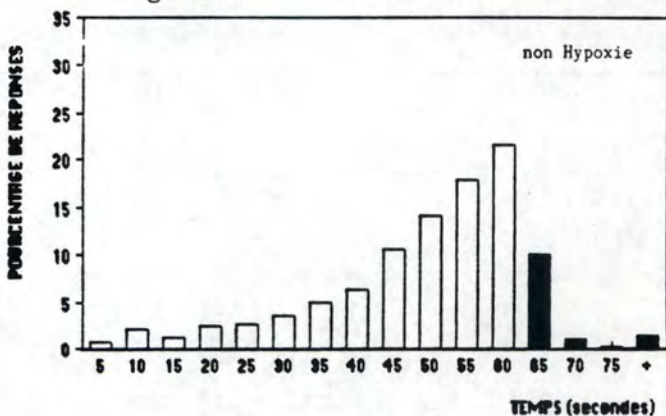
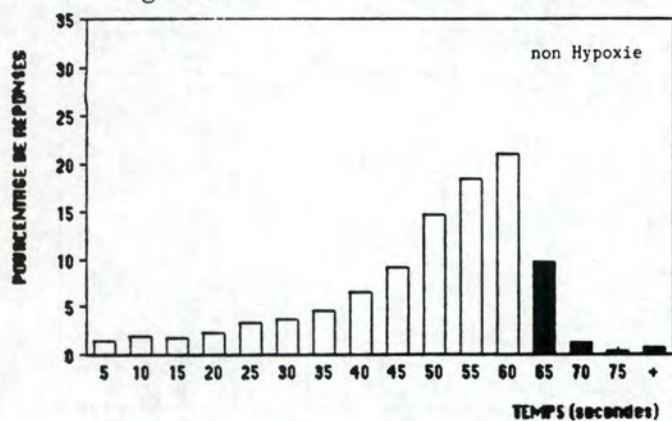
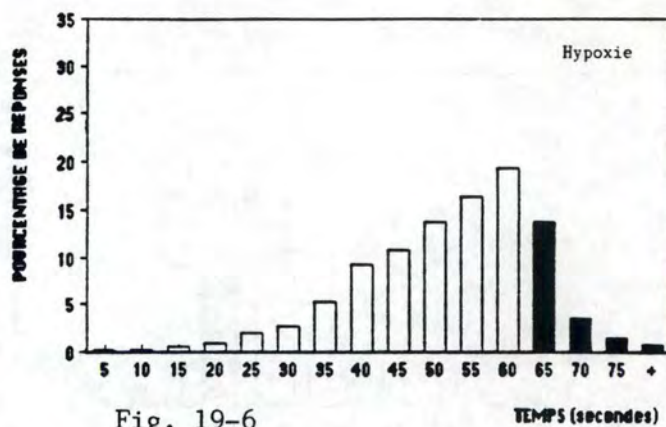
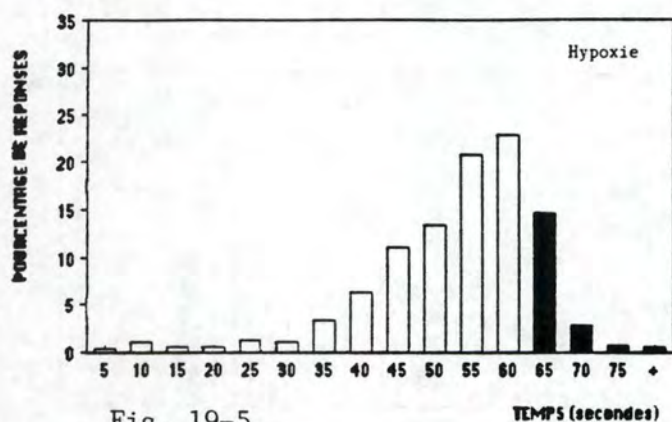


Fig. 19 (1 à 6) - Distribution temporelle des réponses pour le groupe H et nH lors des 6 séances consécutives à l'arrêt du traitement hypoxique ou non-hypoxique.

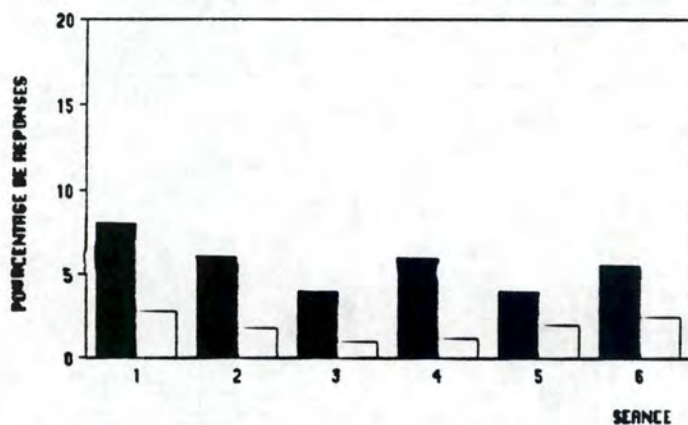


Fig. 20 - Evolution du pourcentage de réponses tardives lors des 6 séances consécutives à l'arrêt du traitement hypoxique (■) ou non-hypoxique (□).



- c) Le taux de réponses : alors que celui-ci était significativement diminué suite au traitement hypoxique, on ne note ici plus aucune différence significative entre le groupe H et NH (fig. 17). Bien au contraire, on observe que le taux de réponses du groupe H augmente progressivement au cours des 6 séances de FI 60 pour finalement atteindre une valeur similaire à celle obtenue en contrôle.
- d) L'index de courbure : la figure montre que l'index de courbure reste supérieur chez les rats ayant subi l'hypoxie, ce pour toutes les séances. Une tendance très nette se manifeste pourtant pour les 4 premières séances puisque les valeurs des index de courbure des rats du groupe H évoluent vers celles du groupe NH; mais ensuite les valeurs réaugmentent et lors de la 5ème séance, le groupe H a un index de courbure significativement supérieur à celui du groupe NH.
- e) La distribution temporelle des réponses (fig. 19) : au cours des 6 séances de FI 60 de cette 3ème partie, la distribution temporelle des réponses des rats de groupe NH reste semblable à celle qui caractérise la performance stabilisée :
- augmentation du pourcentage de réponses au fur et à mesure qu'approche la fin du délais imposé par le FI.
  - peu de réponses au delà de la 65ème seconde.
- L'arrêt du traitement hypoxique se solde quant à lui par une récupération progressive :
- augmentation régulière des réponses entre 0 et 60 secondes. Il faut également souligner que le pourcentage des réponses émises dans les 30 premières secondes de l'intervalle est inférieur chez le groupe H par rapport au groupe NH. Ceci rejoint d'ailleurs l'information fournie par le temps de pause, lequel a une valeur supérieure chez les rats du groupe H pour 5 des 6 séances de cette 3ème partie d'expérience.
  - diminution progressive et régulière des réponses fournies au delà de la 65ème seconde (fig. 20).

#### Conclusion :

Au cours de cette 3ème partie, aucun traitement (hypoxique ou non-hypoxique) ne fut effectué : les rats retournent dans leur cage individuelle de suite après la séance de FI 60. Au cours de ces 6 sessions,



les paramètres décrivant la performance évoluent dans 2 directions différentes :

- le temps total, le temps de pause et l'index de courbure restent globalement plus élevés pour les rats du groupe H. On ne peut donc parler pour ces paramètres de retour aux valeurs contrôles. Le temps de pause augmente même progressivement au cours des 4 dernières séances.
- le taux de réponses et la distribution temporelle des réponses s'améliorent progressivement au cours de ces 6 séances. Cette amélioration est d'autant plus manifeste que ces 2 paramètres furent très nettement affectés par l'hypoxie et que leur retour vers les valeurs contrôles débute dès la 1ère des 6 séances de FI 60.



## DISCUSSION :

Dans la première expérience, nous avons soumis des rats à l'apprentissage d'un programme de régulation temporelle (FI 60). Nous avons attendu que la performance de ces rats se stabilise avant de les soumettre à un traitement hypoxique immédiatement après la séance de FI 60. Enfin, dans un troisième temps, nous avons étudié leur performance lors des séances de récupération consécutivement à l'arrêt du traitement hypoxique.

### 1° Evolution de la performance lors des séances d'hypoxie:

Selon le schéma classique de la mémorisation, les agents amnésiants peuvent causer des perturbations lors de l'encodage de l'information, c'est l'hypothèse de la consolidation. (Thinès et Lempereur, 1984; Delacour, 1987). Cependant, la procédure expérimentale utilisée et les résultats obtenus nous laissent à penser que l'hypoxie n'a pu agir au niveau de la consolidation mnésique, principalement pour deux raisons :

- 1° Les différents paramètres caractérisant la performance montrent que celle-ci se stabilise à partir de la 15ème séance de FI 60. les rats bénéficient donc de 16 séances durant lesquelles l'information relative à la régulation temporelle peut subir des réorganisations. Autrement dit, les rats ont suffisamment de temps et de séances de FI 60 pour consolider les informations acquises pendant les 15 premières séances.
- 2° Si nous postulons que la consolidation est encore en cours lors de la 31ème séance de FI 60, cela signifie que l'apprentissage se poursuit. Cela devrait se manifester par une amélioration constante de la performance, ce qui n'est manifestement plus le cas à partir de la 15ème séance de FI 60.

Ces 2 remarques suggèrent que si l'hypoxie perturbe les processus mnésiques, il doit s'agir plus probablement d'une interférence avec les processus de remémoration ("retrieval") plutôt qu'avec les processus de consolidation.

Comme le mentionne Giurgea (1985), l'efficacité de l'évocation mnésique est très sensible à la fatigue physique et mentale, à l'âge, aux traumatismes, aux stress, ... Il est donc nécessaire, avant d'aller plus loin, de déterminer si les perturbations de performance ne sont pas dues à des facteurs non spécifiques induits par l'hypoxie tels que des perturbations motrices, la sédation, une perte de motivation, une anxiété. Toutes ces perturbations peuvent en effet interférer avec l'apprentissage tout en n'étant pas



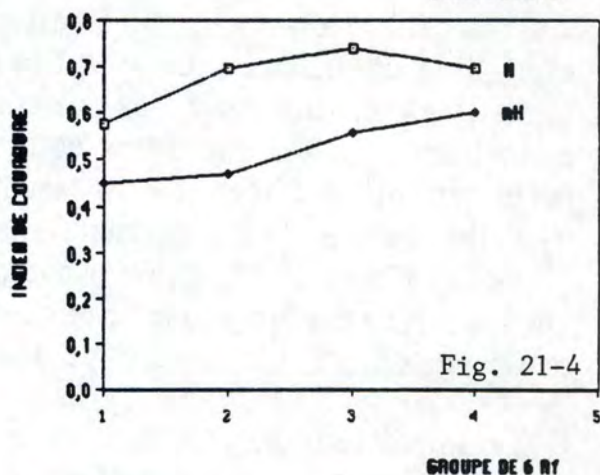
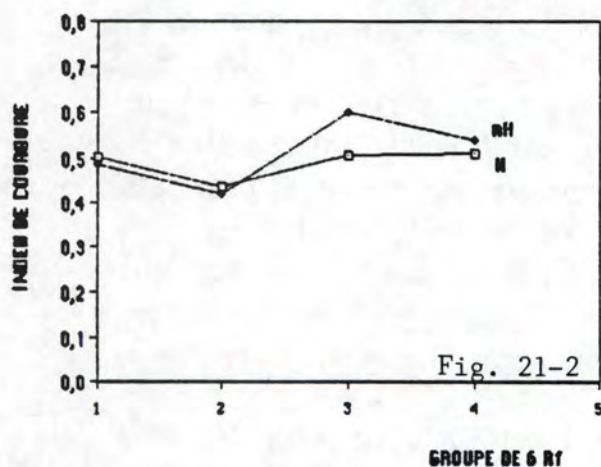
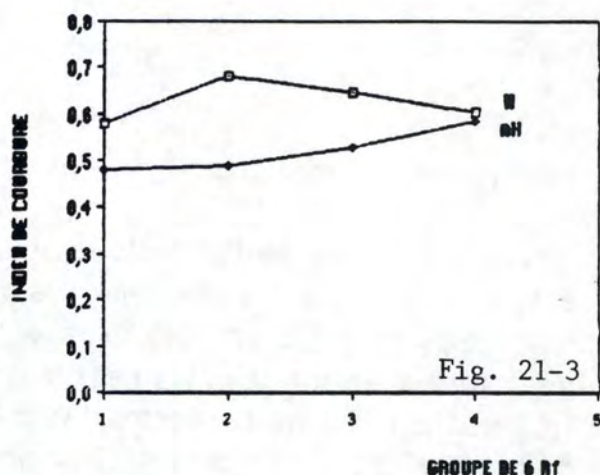
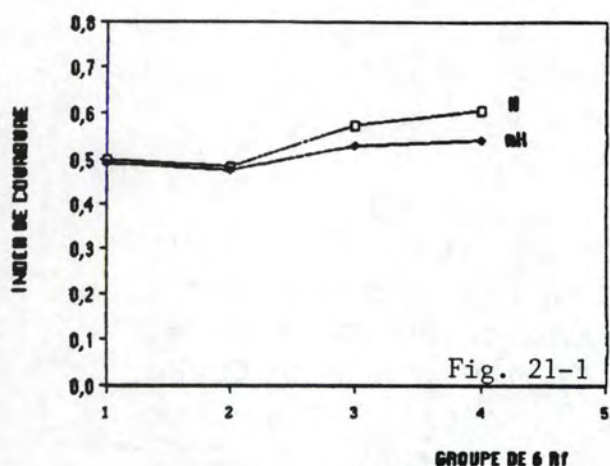
spécifiques à la mémoire.

Une diminution de l'activité motrice ou une sédation pourraient en effet expliquer le faible taux de réponses des rats hypoxiés et l'augmentation de leur temps total des séances. Cependant, nous avons pu observer que nos rats n'étaient nullement affectés dans leur capacité d'appui sur le levier. De plus, ils gardaient une mobilité importante lors des séances de FI 60 consécutives à l'hypoxie. Enfin, nos observations ponctuelles nous permettent de signaler que nos rats réagissaient immédiatement aux bruits extérieurs, alors qu'un éveil diminué induirait un ralentissement ou l'absence de réactions aux stimuli environnementaux. Ces quelques données de type qualitative ne nous permettent bien sûr pas d'être catégorique quant à la non intervention de perturbations motrices ou de sédation dans la performance des rats hypoxiés, mais elles corroborent l'analyse quantitative effectuées par Sara (1974) et Flohr (1979). Ceux-ci ont démontré que l'hypoxie, telle que nous l'avons pratiquée, n'a pas d'incidence significative sur les capacités motrices des rats, que ce soit 1, 6 ou 24 heures après l'hypoxie.

Le faible taux de réponses et le temps total supérieur chez les rats hypoxiés pourraient aussi résulter d'une diminution de motivation chez ces rats. Cependant nos rats ont toujours présenté une réaction rapide de déplacement vers la mangeoire lors du déclenchement du distributeur. De plus, la distribution temporelle des réponses pour les séances où ces rats ont subi l'hypoxie présente un accroissement important des réponses de la 1ère à la 60ème seconde consécutive à chaque réponse renforcée. Une telle augmentation des réponses au cours du délai suppose une motivation importante car elle se justifie par l'obtention imminente du renforcement.

Enfin, les perturbations de la performance pourraient avoir pour origine une anxiété causée par l'hypoxie. Mais pas plus que Flohr (1979) nous n'avons observé de réactions émotionnelles conditionnées ou de réactions de peur suite à l'application de l'hypoxie. Les rats ne manifestaient aucune crainte (pas de cris, pas de résistance, pas d'agressivité,...) lors de leur entrée dans la cage de Skinner, et ils n'y faisaient apparemment pas plus de défécations qu'avant les séances d'hypoxie. (Dans notre seconde expérience nous vérifierons cela de manière quantitative). De plus, il faut signaler que la cage à hypoxie et la cage de skinner se trouvaient dans 2 pièces séparées et donc rien dans l'environnement expérimental de la cage de skinner ne permettait au rat de se rappeler ce qu'il avait ressenti dans la cage d'hypoxie. Dans le cas contraire, les rats auraient montrés des conduites d'anxiété lors du passage de la cage de Skinner à la cage d'hypoxie. Nos observations permettent d'affirmer que ce ne fut le cas pour aucune des séances de la 2ème partie de cette expérience.





En abscisse : succession de l'index de courbure par groupe de 6 renforcements.

**Fig. 21** - Evolution de l'index de courbure au sein de la dernière séance de stabilisation de performance (fig. 21-1) et au sein des 3 séances consécutives à l'hypoxie (H) ou à la non-hypoxie (nH) (fig. 21-2 à 21-4).



Dans la mesure où les données de la littérature et celles de la présente expérience limitent fortement l'importance des facteurs non spécifiques (diminution des capacités motrices ou sédation, diminution de la motivation, anxiété, ...) pour expliquer la perturbation de la performance, c'est qu'une atteinte des processus mnésiques doit, au moins en partie, être à l'origine de cette perturbation. Mais lors de la 3ème séance faisant suite à l'hypoxie, l'index de courbure des rats hypoxiés est devenu significativement supérieur à celui des rats contrôles. Nous ne sommes pas parvenus à mettre en évidence d'évolution importante de la valeur de l'index de courbure au sein de ces séances. Il ne doit donc pas y avoir de récupération ou tout au moins d'amélioration de cet index au cours des séances. Il n'en reste pas moins que cet accroissement de la valeur de l'index de courbure, chez les rats hypoxiés, est paradoxal. En effet, une telle augmentation suggère que l'hypoxie améliore la régulation temporelle des réponses chez les rats hypoxiés.

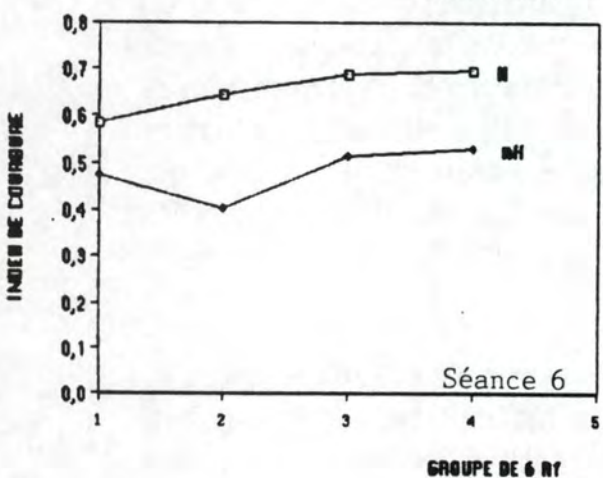
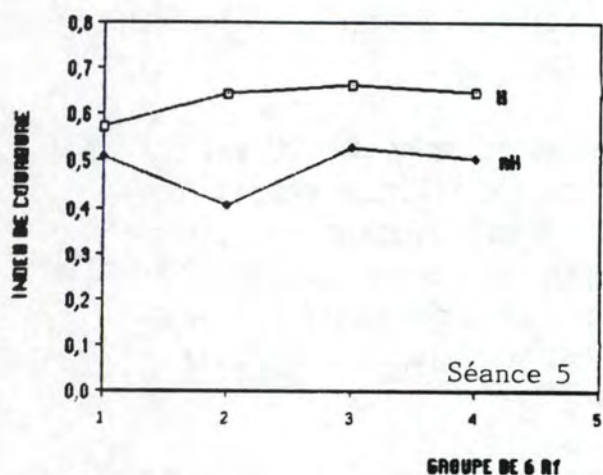
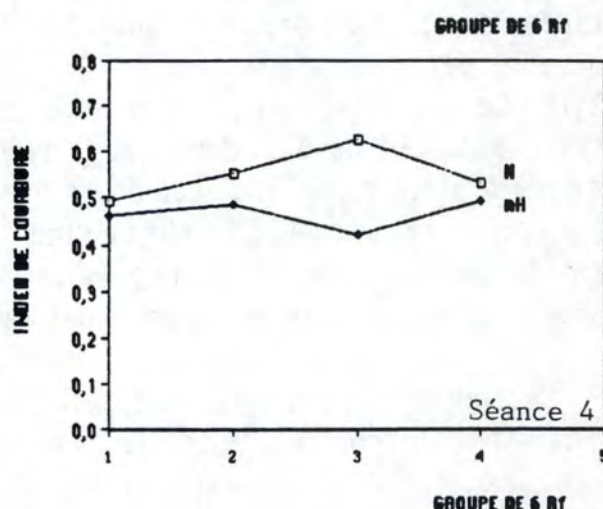
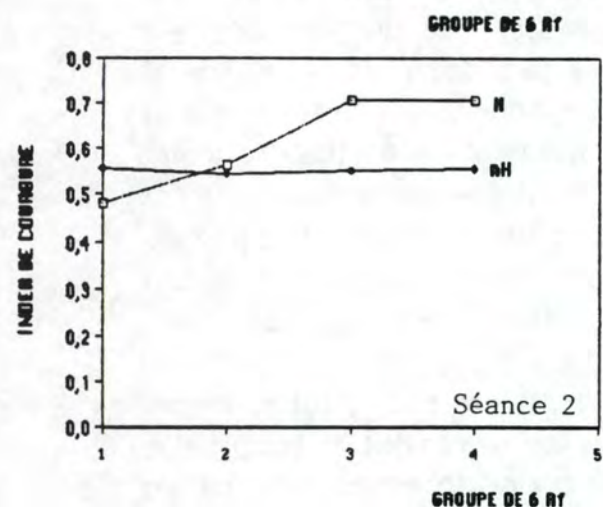
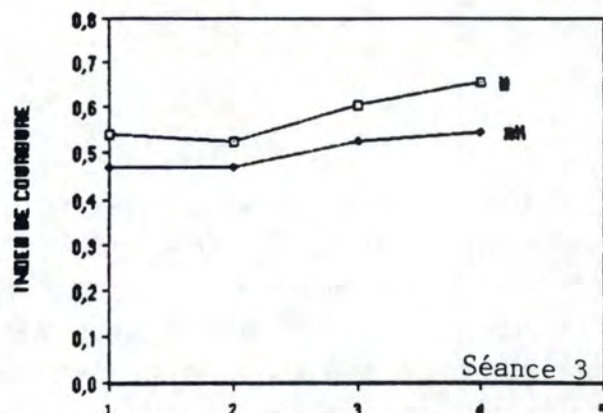
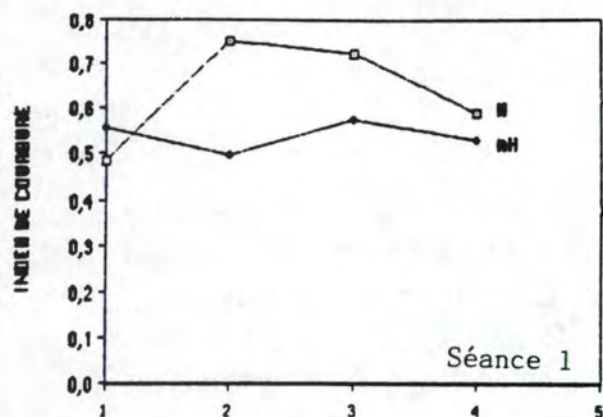
Cependant, il convient de rappeler que cet indice ne peut à lui seul nous donner une information complète de la performance de régulation temporelle. Il nous donne une information uniquement pour les réponses qui sont émises durant les 60 secondes consécutives à chaque réponse renforcée. Or la figure 14 nous montre que l'hypoxie augmente principalement le pourcentage des réponses émises après la 65ème seconde.

Ces mêmes distributions temporelles des réponses nous montrent que l'hypoxie provoque une diminution du pourcentage des réponses émises lors des 30 premières secondes qui suivent chaque réponse renforcée, pourcentage de réponses que l'on retrouve après la 65ème seconde. Par contre nous ne percevons que peu de différences pour les réponses émises de la 35ème à la 60ème seconde, entre les séances faisant suite à l'hypoxie et la dernière séance de FI 60 précédant l'hypoxie.

Il n'en reste pas moins que le schéma de la régulation temporelle du FI 60 est perturbé par l'hypoxie puisque les rats hypoxiés obtiennent une part importante de leurs renforcements au-delà du délai normal (réponses émises au-delà de la 65ème seconde). Par là même, l'hypoxie paraît capable d'induire une amnésie lors d'un apprentissage stabilisé à essais multiples, ce qui semblait peu probable d'après les résultats obtenus par d'autres auteurs (Ledwith, 1967; Nachmann et Meinecke, 1969; Kesner et Mc Donough, 1970; Benowitz et Magnus, 1973; Flohr, 1979).

Cependant, comme lors des expériences de Gold et King (1974), Haycock et al. (1973), Flohr (1979), cette amnésie semble incomplète, car si les rats ont leur régulation temporelle perturbée, la réponse opérante elle-même semble intacte.





Abscisse : succession de l'index de courbure par groupe de renforcements.

**Fig. 22** - Evolution de l'index de courbure au sein des 6 séances consécutives à l'arrêt du traitement hypoxique (H) ou non-hypoxique (nH).



Comment expliquer qu'une performance aussi bien et aussi longtemps stabilisée puisse encore être perturbée par un traitement hypoxique ?

Comment une atteinte des processus de remémoration peut-elle justifier ces résultats et être à l'origine du caractère "incomplet" de l'amnésie observée ?

Il semble judicieux d'établir ici une distinction entre la réponse d'appui sur le levier et la régulation temporelle. En effet, selon Lewis (1979), Meyer (1972) et Spear (1978), certains syndrômes amnésiques dus à des troubles du rappel peuvent disparaître spontanément si l'animal trouve dans l'environnement expérimental des aides mémoires ("memory cues"), des signes qu'il a préalablement associés avec sa réponse. Or pour la réponse opérante, la cuvette et le levier lui-même sont des signaux suffisamment puissants pour permettre aux rats de se souvenir de leur fonction : l'appui sur le levier permet l'obtention du renforcement. Par contre lorsqu'il s'agit pour eux de se rappeler la régulation temporelle, ils ne peuvent disposer pour cela que d'indications auto-générées.

Comme l'ont montré Gleitman et Bernheim (1963), Gleitman et al. (1965), Campbell et Haroutunian (1981). Campbell et Haroutunian (1981) ont montré chez des rats de 6, 12 et 26 mois que la régulation temporelle d'un FI 60 peut être perturbée chez les rats de 12 et 26 mois si on laisse passer 16 jours entre 2 séances de FI 60. Par contre la réponse d'appui sur le levier n'est pas perturbée.

Dans la présente étude, on peut donc conclure que :

- le rappel de l'information relative à la réponse opérante est facilité par la présence de "memory cues" dans l'environnement expérimental.
- le rappel de l'information relative à la régulation temporelle est perturbé car les données auto-générées qui devraient permettre aux rats de retrouver leur régulation temporelle subissent elles-mêmes les effets de l'hypoxie.

## 2° Evolution de la performance lors des séances de récupération :

Lors de ces séances le taux de réponses et la distribution temporelle des réponses s'améliorent progressivement de la 1ère à la 6ème séance de FI 60. Le temps total, le temps de pause et l'index de courbure restent globalement plus élevés pour les rats du groupe H. De plus, lors de l'étude de l'évolution de l'index de courbure au sein des séances (fig. 22), nous constatons que pour le groupe nH il n'y a pas d'évolution de ce paramètre au cours des séances.



Cependant chez les rats H, il semble y avoir une évolution positive quoique non significative de l'index de courbure au sein des mêmes séances, comme si la régulation temporelle des réponses s'améliorait.

Il semble donc que dès l'arrêt des hypoxies, les rats du groupe H améliorent leur régulation temporelle des réponses. Leur performance finale est similaire à celle qu'ils présentent avant les séances d'hypoxie. Ainsi par rapport aux séances de la 1ère partie les rats du groupe H ont tendance à avoir un temps total et un taux de réponses équivalents, ce qui témoigne d'une récupération par rapport aux séances de la 2ème partie. De plus, ils ont un index de courbure et un temps de pause supérieurs. Enfin, signalons que le pourcentage de réponses émises au-delà de la 65ème seconde consécutive à chaque renforcement diminuent nettement par rapport aux séances de la seconde partie sans que l'on retrouve toutefois une valeur comparable à celle de la dernière séance de FI 60 précédant l'hypoxie.

Nous pouvons dès lors penser que chez les rats hypoxiés il s'est effectué un remaniement de l'information préalablement stockée, dès la 1ère séance de FI 60 post-hypoxie. On peut penser que lors de cette séance les rats H ont adopté une stratégie de réponses basée sur celle de la séance faisant suite à la dernière hypoxie.

Lors de cette séance les rats ont une distribution temporelle de réponses correspondant à ce que l'on attend lors d'un FI 60 durant les 60 premières secondes consécutives à chaque réponse renforcée, mais la part des réponses émises au-delà de la 65ème seconde est anormalement élevée.

A partir de ces données les rats ont dû établir une nouvelle stratégie de réponses en maintenant un temps de pause important, l'augmentant même par rapport à la dernière séance d'hypoxie pour atteindre finalement la valeur de 35 secondes. Une telle valeur traduit un progrès dans la performance car les rats qui ont ce temps de pause font l'économie de réponses initiales 35 secondes durant. Les rats ont de plus diminué leurs réponses tardives, émises au-delà de la 65ème seconde suivant chaque renforcement.

Ils auraient dès lors effectué un nouveau centrage de leurs réponses autour de la 60ème seconde, ce qui tend à montrer que les effets de l'hypoxie sont réversibles. Cette donnée corrobore les résultats obtenus par Sara (1973), Gold et King (1974) Haycock et al. (1973).

#### CONCLUSION :

- L'hypoxie (3,5% O<sub>2</sub>) est capable de perturber un apprentissage stabilisé à essais multiples tel que le FI 60.



- Cette perturbation s'explique au moins en partie, par une atteinte des processus mnésiques de récupération d'une information, essentiellement au niveau des stimuli auto-générés par le sujet en expérience.
- Les effets de l'hypoxie chronique sont réversibles.



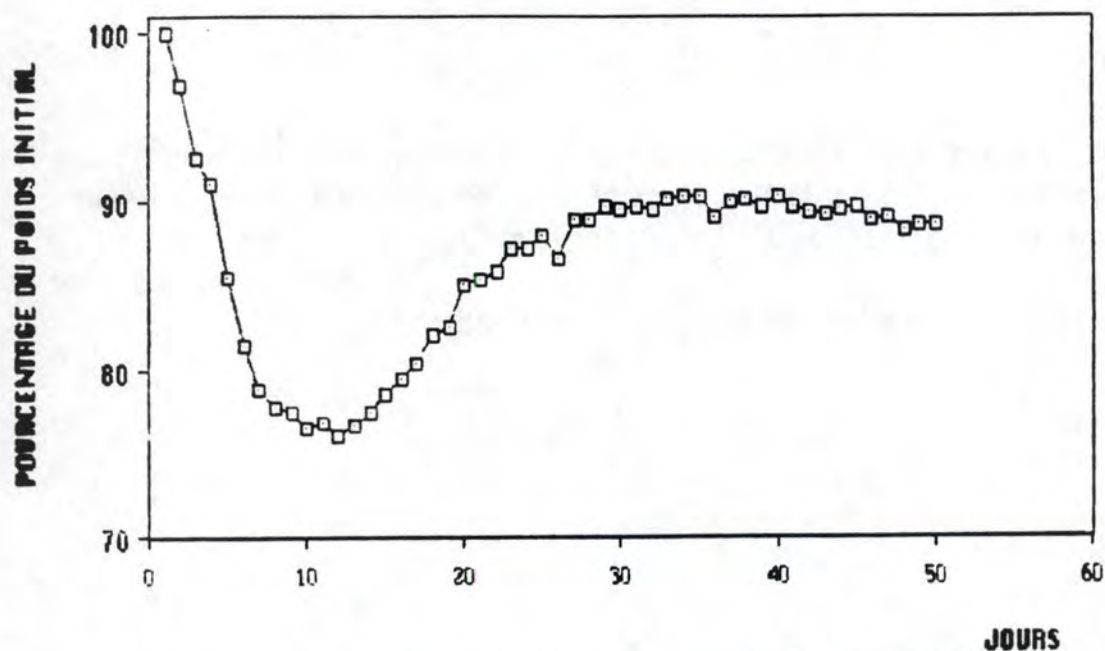


FIG. 1 - Evolution du poids des rats lors des 59 jours de l'expérience.

	Temps total (sec.)	Temps de pause (sec.)	Taux de réponses	Index de courbure
<b>FI 15</b>	522.4	4.17	16.06	+ 0.56
<b>FI 30</b>	891.7	6.74	16.23	+ 0.420

Tableau 1 - Valeurs moyennes des différents paramètres de la performance au cours du FI 15 et du FI 30.

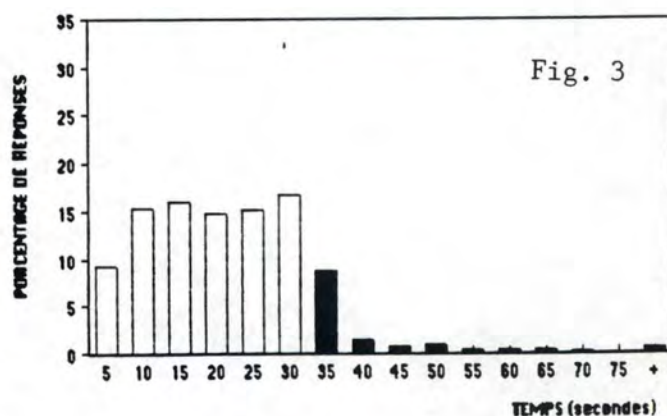
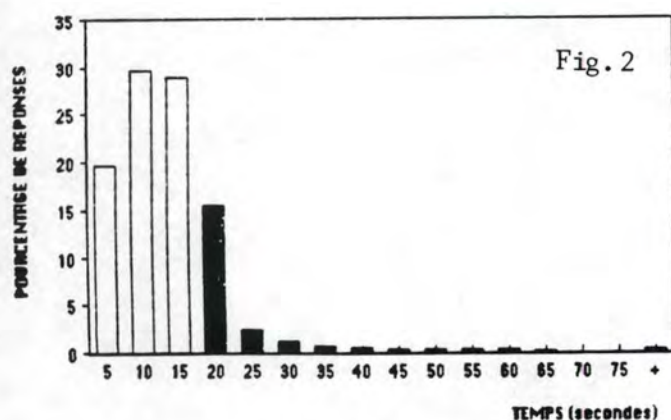


Fig. 2 et 3 - Distribution temporelle des réponses pour le FI 15 et le FI 30.

## 2. Expérience II : effet du piracetam sur une performance de régulation temporelle perturbée par un traitement hypoxique.

### 2.1. 1ère partie : acquisition de la régulation temporelle dans le FI 60.

Comme lors de la première expérience, nous n'avons commencé le conditionnement qu'après avoir ramené les rats à 80 % de leur poids initial. Dès la 1ère séance de FI 60, nous avons fait remonter ce poids pour qu'il revienne à 90 % du poids initial (fig. 1).

L'acquisition de la régulation temporelle dans le FI 60 a nécessité la succession de 5 phases :

#### - phase de familiarisation :

Une séance a suffi aux rats pour qu'ils apprennent à s'orienter vers la cuvette et y manger le renforcement, ce, en réponse immédiate au déclenchement du distributeur.

#### - phase de shaping :

Deux séances ont suffi pour que les rats déclenchent eux-mêmes le distributeur et réalisent de façon régulière et rapide l'alternance "levier mangeoire".

#### - phase de FI 15 puis phase de FI 30 :

Ces 2 phases permettent de progressivement imposer aux sujets d'expérience les contingences propres au FI 60.

Le tableau 1 reprend, à titre indicatif, la valeur des différents paramètres caractérisant la performance des rats pour ces 2 phases. La figure 2 et 3 dessinent la distribution temporelle des réponses pour ces mêmes séances. On remarque, lors du passage du FI 15 au FI 30, que le temps de pause augmente et que la distribution temporelle des réponses se déplace vers la droite, ce qui atteste d'une évolution positive de la performance. L'index de courbure ne semble pas évoluer, ce qui se justifie par le fait qu'on ne laisse pas aux rats le temps nécessaire pour maîtriser la régulation temporelle de leurs réponses dans le FI 15 et le FI 30.

#### - phase de FI 60 :

Cette phase comporte 29 séances de FI 60, chacune limitée par l'obtention d'un maximum de 24 renforcements. Ces séances ont pour but de faire acquérir aux rats une régulation temporelle de leurs réponses et à stabiliser celle-ci avant de les soumettre tous à l'hypoxie, une partie d'entre-eux subissant en plus un traitement pharmacologique.

a) Le temps total : il nous apparaît clairement à la figure 4 que ce



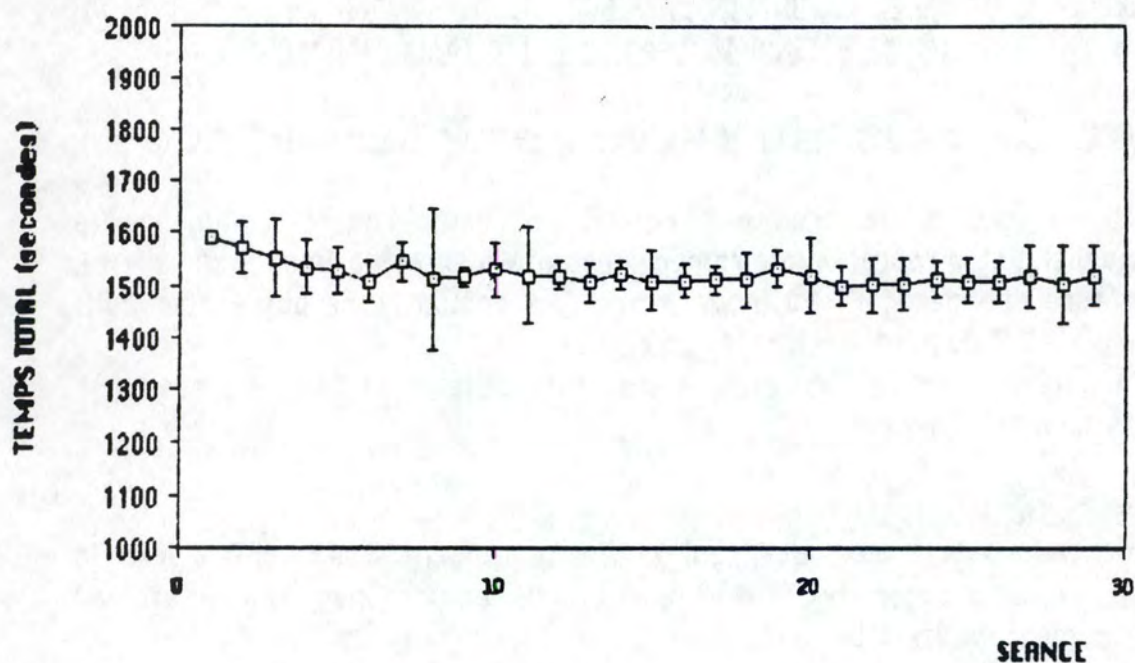


Fig. 4

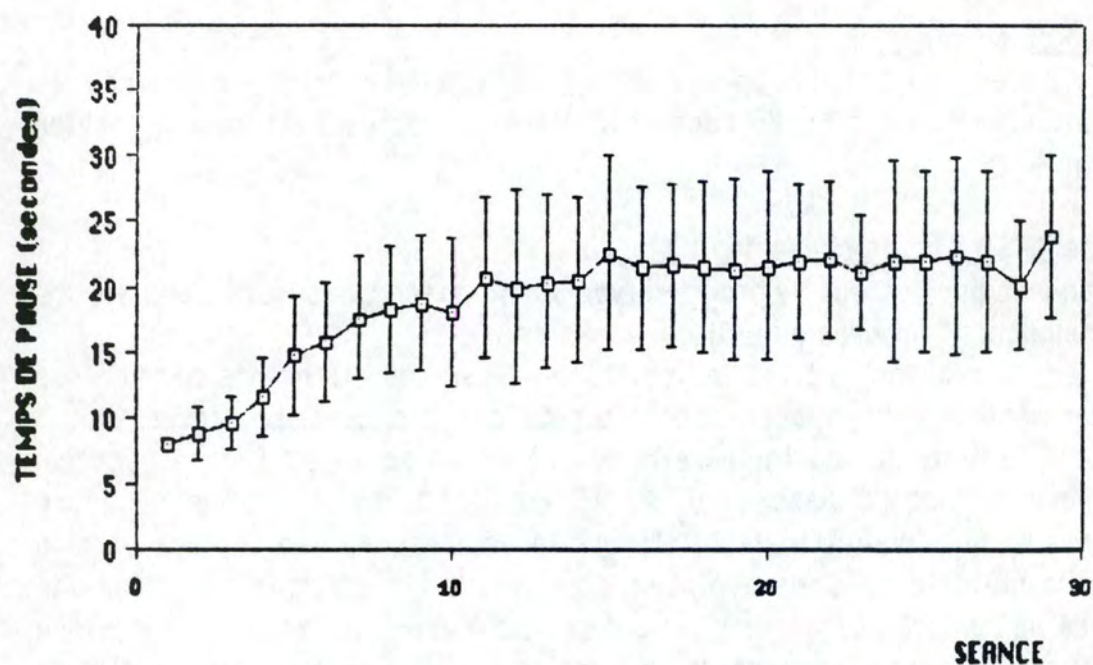


Fig. 5

Fig. 4 et 5 - Evolution du temps total et du temps de pause lors des 31 séances de FI 60 que comporte la 1ère partie de l'expérience.

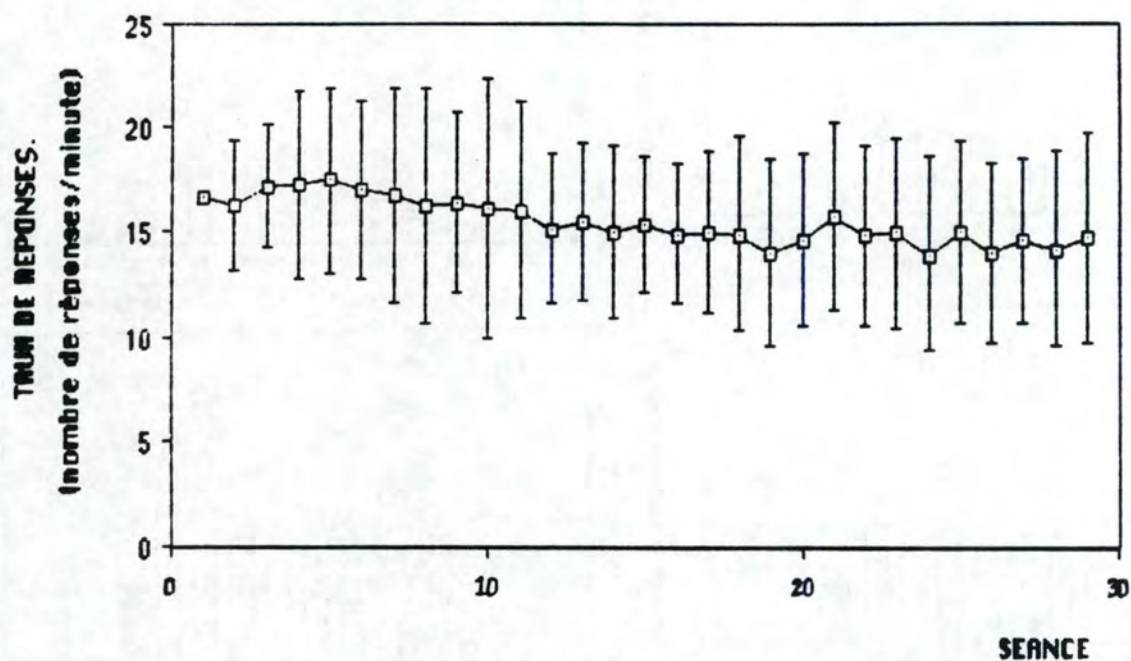


Fig. 6

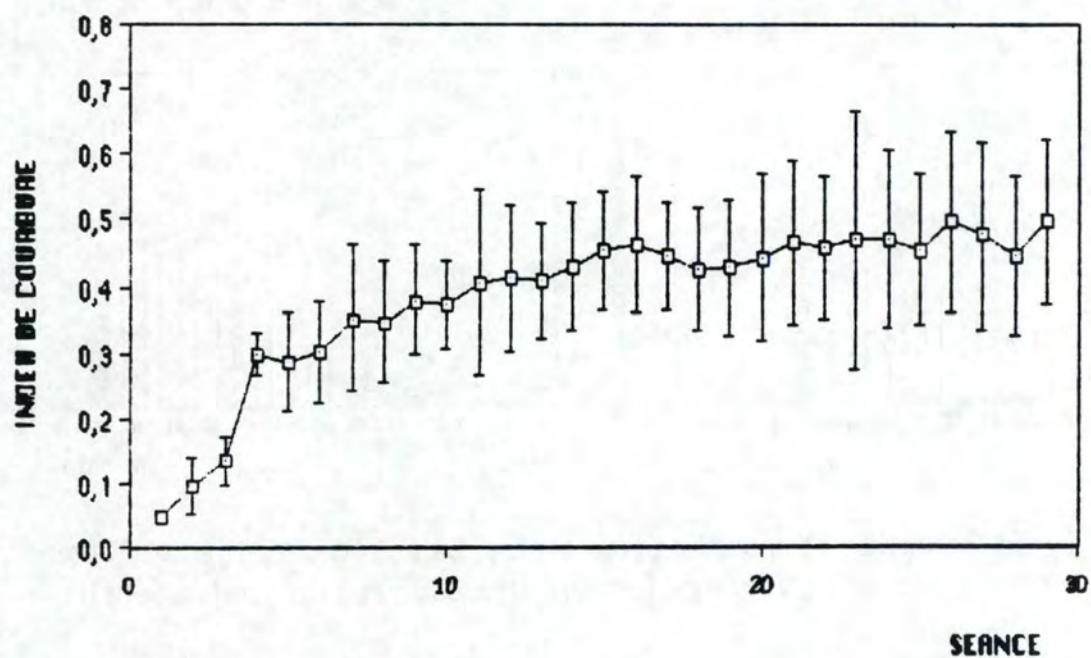
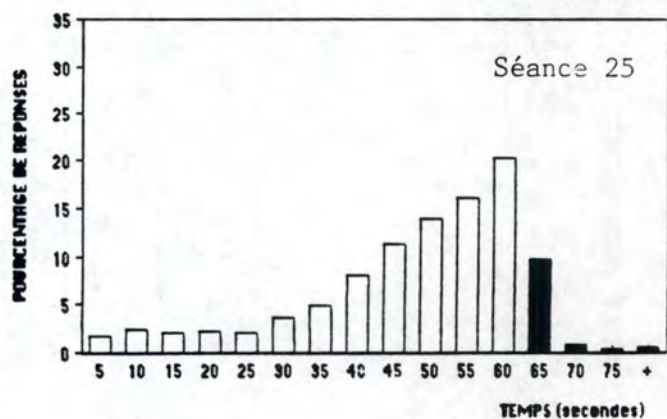
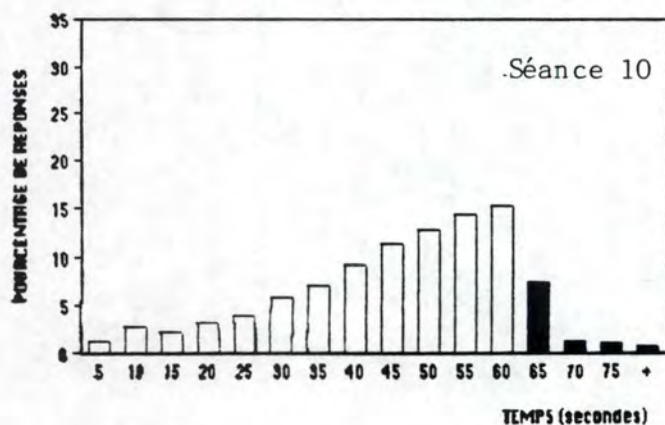
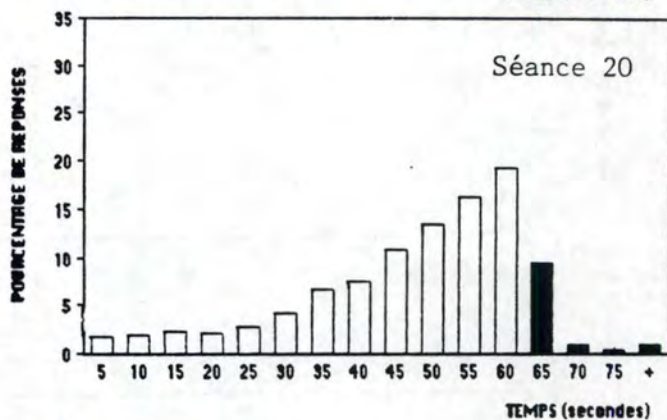
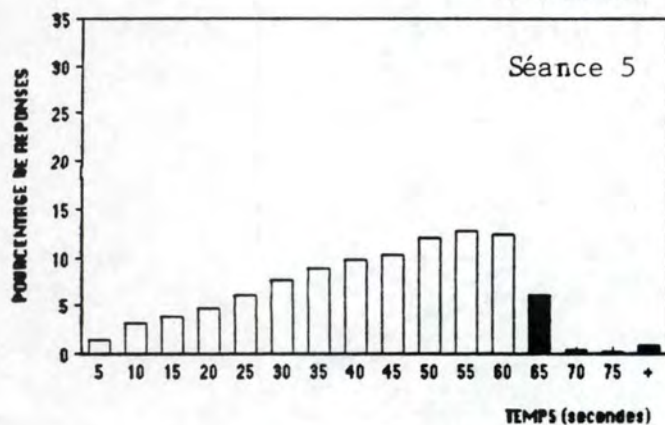
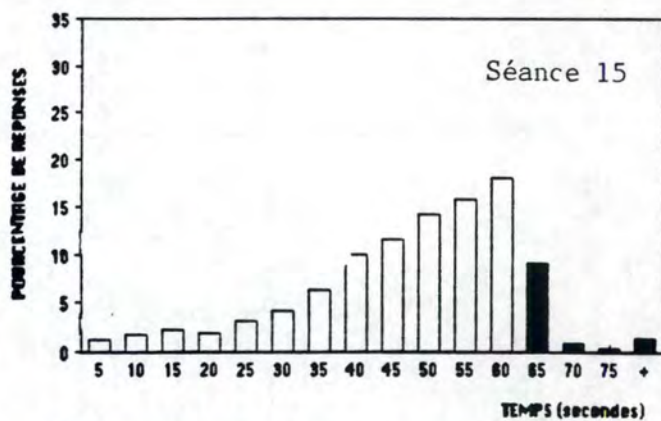
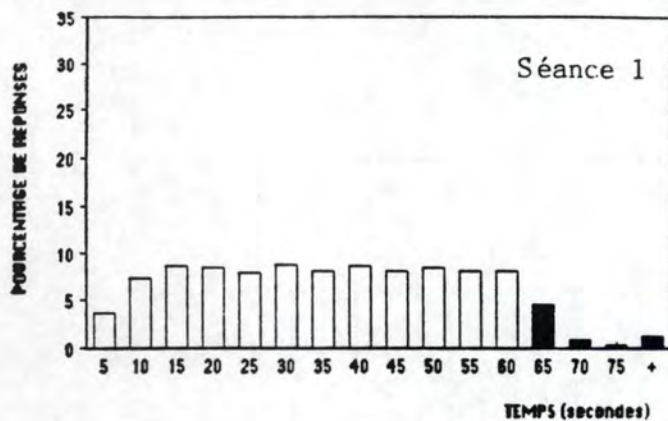


Fig. 7

Fig. 6 et 7 - Evolution du taux de réponses et de l'index de courbure lors des 31 séances de FI 60 que comporte la 1ère expérience.





**Fig. 8** - Distribution temporelle pour la 1ère, 5ème, 10ème, 15ème, 20ème et 25ème séance de FI 60 lors de l'acquisition de la régulation temporelle.



paramètre n'évolue pas sensiblement au cours des 29 séances. L'ensemble des valeurs oscille entre 1500 et 1700 secondes.

- b) Le temps de pause : l'évolution de ce paramètre au cours des 29 séances de FI 60 est représentée à la figure 5. On assiste lors des 15 premières séances à une augmentation régulière du temps de pause. Ensuite, il se stabilise entre 21 et 24 secondes. Rappelons que ce chiffre signifie que les rats n'appuient pas sur le levier en moyenne pendant les 21 à 24 secondes consécutives à l'obtention de chaque renforcement. Pendant les 14 séances suivantes, le temps de pause n'évolue plus de façon importante.
- c) Le taux de réponses : tout comme le temps total, ce paramètre n'évolue que très peu au cours des séances (fig. 6). Sur l'ensemble des séances, sa valeur oscille entre 14 et 18 réponses par minute.
- d) L'index de courbure : de même que pour le temps de pause, on observe une augmentation régulière de l'index de courbure lors des 15 premières séances (fig. 7). Ensuite, la valeur de ce paramètre se stabilise entre +0.45 et +0.50. La valeur obtenue ici correspond à ce qui est décrit dans la littérature (Richelle, 1973; Richelle et Lejeune, 1980; Lejeune et al., 1986).
- e) La distribution temporelle des réponses : comme le montre la figure 8, la distribution temporelle des réponses se déplace progressivement vers la droite en fonction des séances, ce qui atteste d'une évolution positive de l'apprentissage. Dès la 15ème séance, on assiste à une stabilisation de la distribution temporelle avec un maximum de réponses entre la 55ème et la 60ème seconde.

#### Conclusion :

- le but de cette première phase était de faire acquérir une régulation temporelle des réponses d'appui sur levier chez des rats soumis à un FI 60. L'évolution des différents paramètres nous montre que la performance est stabilisée à partir de la 15ème séance. Les rats disposent donc de 14 séances supplémentaires pour consolider leur apprentissage. La deuxième partie de cette 2ème expérience consiste à étudier les effets du piracetam sur les modifications de performance induites par le traitement hypoxique au cours de 4 séances de FI 60.



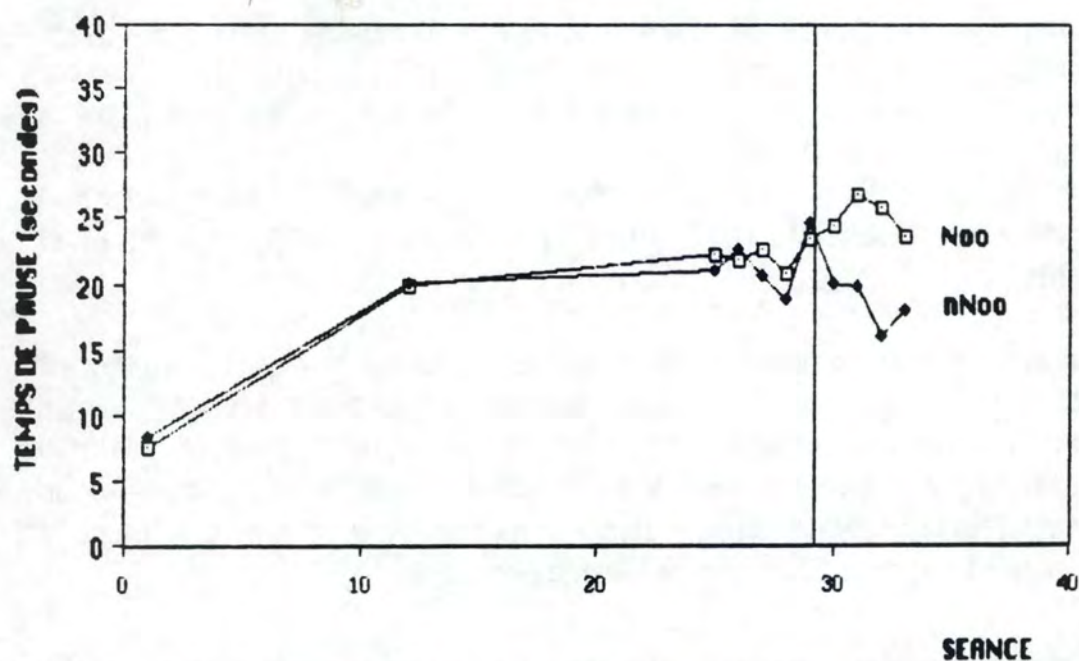
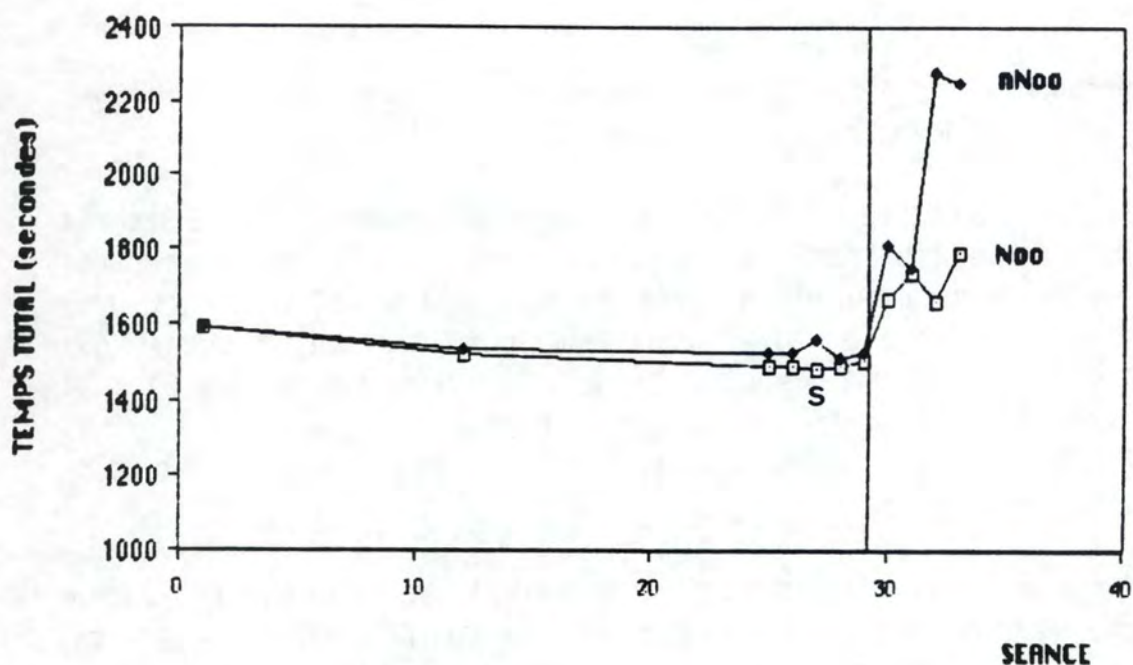


Fig. 9 et 10 - Evolution du temps total et du temps de pause lors de l'acquisition du FI 60, puis lors des séances précédées de l'injection du nootrope (Noo) ou de la solution physiologique (nNoo) et suivies de l'hypoxie.

## 2.2. 2ème partie : effet du piracetam sur les modifications de performance induites par un traitement hypoxique chronique.

Nous avons prévu de soumettre tous les rats à l'hypoxie en injectant le piracetam à 8 d'entre eux et une solution saline aux 7 autres. Cependant, suite à la mort de 3 rats lors de la 1ère séance d'hypoxie (2 rats traités au piracetam et 1 rat ayant reçu la solution saline), nous avons dû modifier la constitution des 2 groupes pour la suite des expériences.

A partir de la 2ème séance de cette deuxième partie, 7 rats ont subi l'hypoxie et l'injection de piracetam (Noo), les 6 autres rats ont subi l'hypoxie et l'injection de la solution saline (nNoo).

- a) Le temps total : avant que ne commencent les séances post-hypoxie, les rats du groupe nNoo tendaient à avoir un temps total supérieur à celui du groupe Noo. Nous observons d'ailleurs que cette différence est significative lors de la 27ème séance de FI 60 (Fig. 9).

Lors des 4 séances de FI 60 qui font suite à l'hypoxie, nous constatons que le temps total s'élève chez nos 2 groupes de rats et que cet accroissement est maximal pour le groupe nNoo. Cependant, du fait de la réduction de notre échantillon, nous ne pouvons pas mettre en évidence de différence significative entre les 2 groupes.

Par ailleurs, 1 rat Noo et 1 rat nNoo sont restés inactifs lors de la première séance faisant suite à l'hypoxie. Nous avons écarté le rat du groupe nNoo pour lui faire subir un traitement particulier que nous décrirons à la fin de ce chapitre dans la rubrique "Etudes complémentaires".

Enfin, 1 rat du groupe nNoo est resté inactif lors de la 3ème séance faisant suite à l'hypoxie.

Lors de ces séances, nous n'avons pas tenu compte de ces rats dans les analyses statistiques pour les raisons que nous avons invoqué lors de notre 1ère expérience.

- b) Le temps de pause : les résultats pour les 2 groupes de rats sont repris à la figure 10. Nous n'observons aucune différence significative entre les 2 groupes, tant lors de l'acquisition du FI 60 (1ère partie) que lors des séances consécutives au traitement hypoxique (2ème partie). De façon générale, les temps de pause sont supérieurs chez les rats ayant été traités au piracetam.
- c) Le taux de réponses : lors de l'acquisition du FI 60 (1ère partie), nous observons des différences significatives entre les 2 groupes de rats



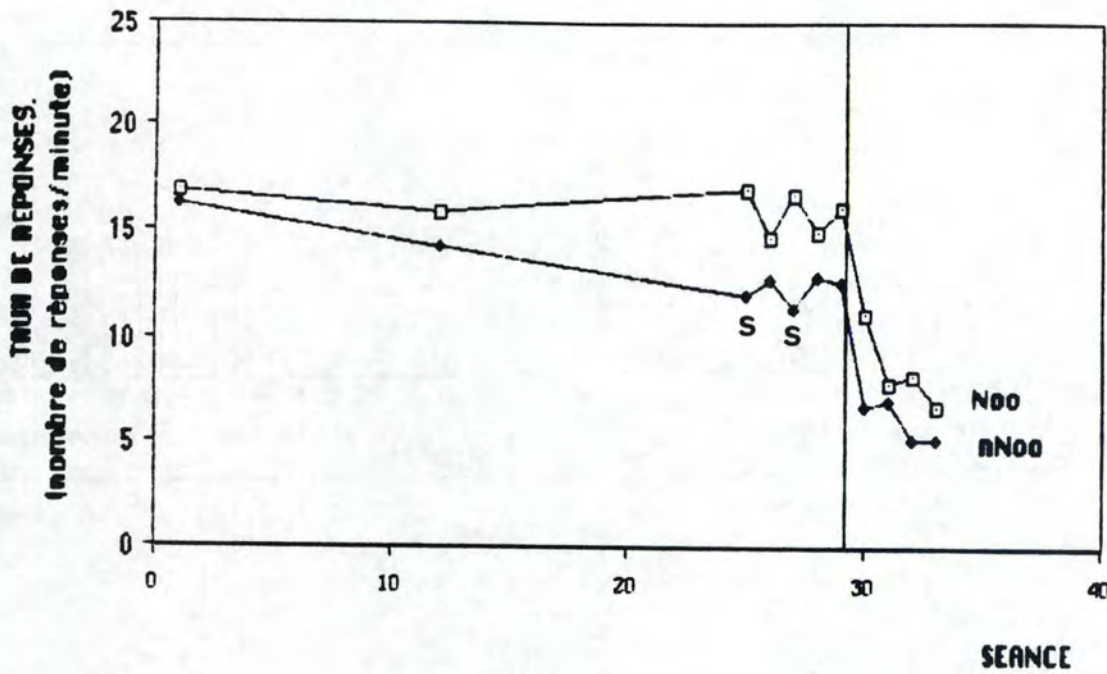


Fig. 11

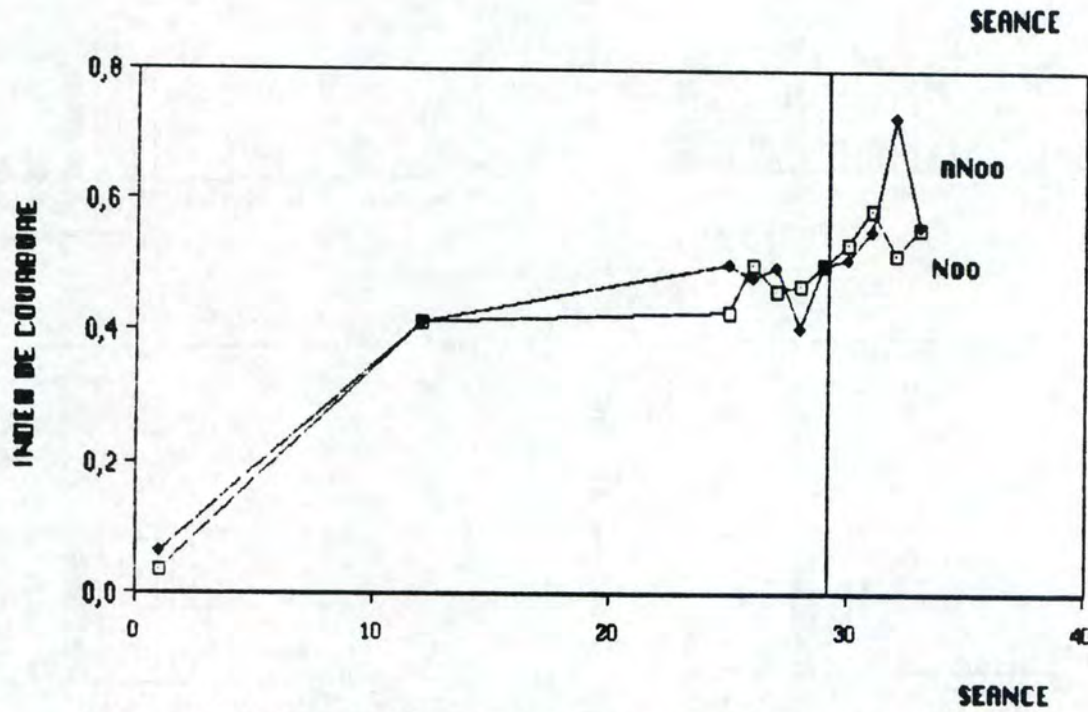
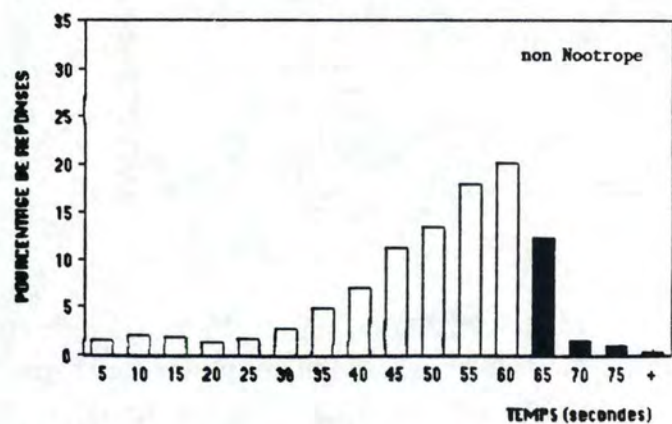
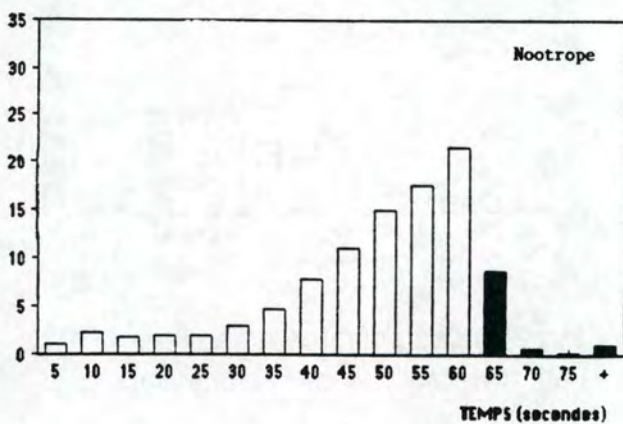


Fig. 12

**Fig. 11 et 12 - Evolution du taux de réponses et de l'index de courbure lors de l'acquisition du FI 60, puis lors des séances suivies d'hypoxie, avec piracetam (Noo) ou sans piracetam (nNoo).**



**Fig. 13-1 - Distribution temporelle des réponses pour la première séance de FI 60 précédée de l'injection de piracetam (Noo) ou sans piracetam (nNoo) et suivie d'hypoxie.**

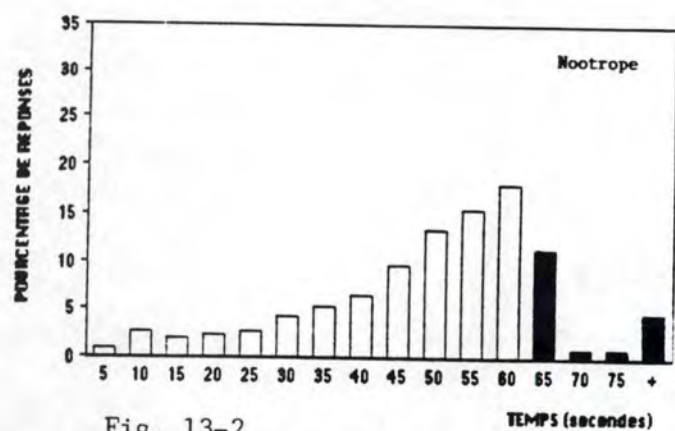


Fig. 13-2

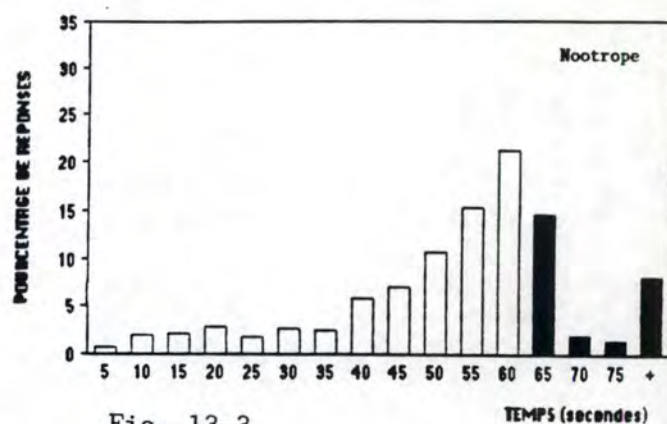


Fig. 13-3

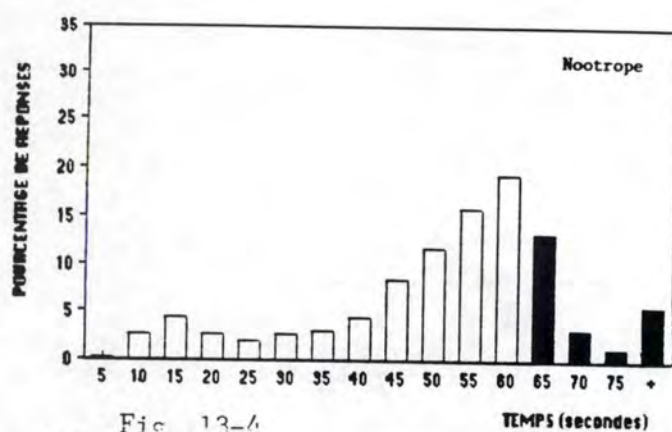
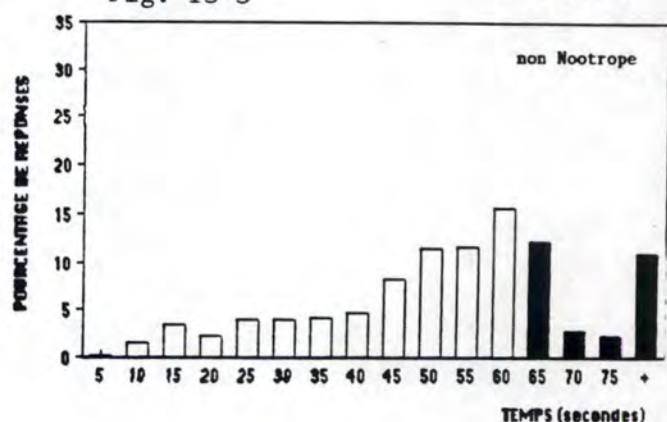
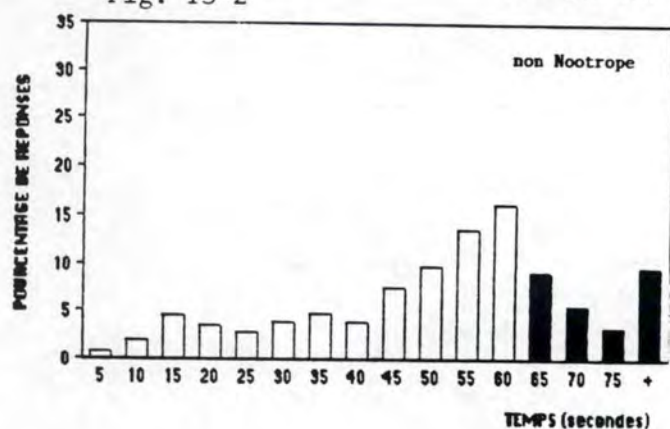


Fig. 13-4

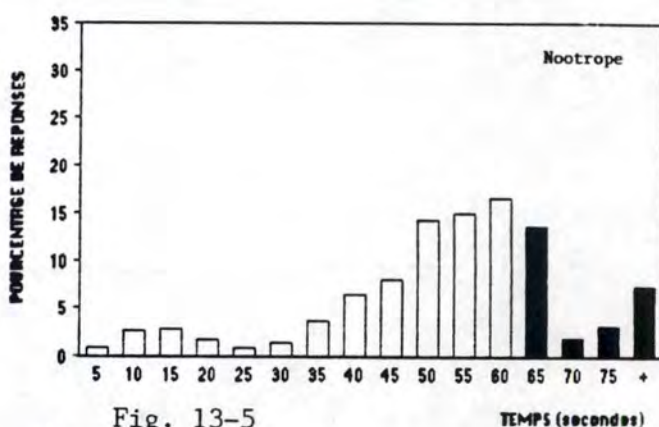
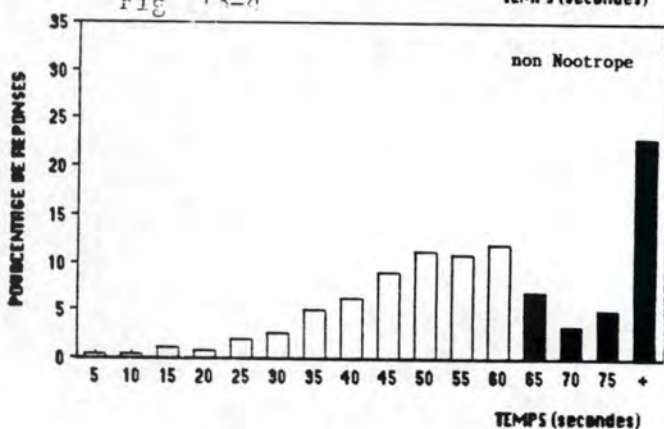
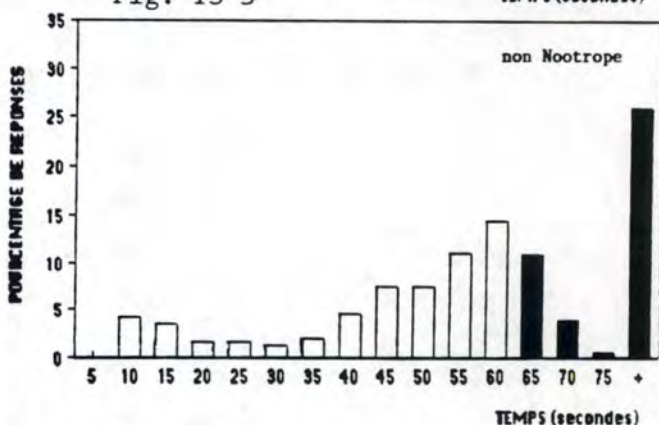


Fig. 13-5



**Fig. 13 (2 à 5) - Distribution temporelle des réponses pour les 4 séances consécutives à l'hypoxie, et précédée de l'administration de piracetam (Noo) ou d'eau physiologique (nNoo).**



lors de la 25ème et de la 27ème séance de la première partie (fig. 11). Par contre, lorsque les séances d'hypoxie débutent, nous n'observons plus de différence significative. Cependant, les rats du groupe Noo avaient un taux de réponses compris entre 15 et 17 réponses par minute avant l'hypoxie pour se retrouver, lors de la 4ème séance post-hypoxie, avec un taux de 7 réponses par minute.

Chez les rats nNoo, nous assistons à une évolution similaire puisque que les valeurs passent de 12-13 (avant hypoxie) à 5 (après hypoxie).

d) L'index de courbure : pour ce paramètre, nous n'observons pas de différence significative entre nos 2 groupes de rats que ce soit lors des séances d'acquisition du FI 60 (1ère partie) ou lors des séances faisant suite à l'hypoxie (fig. 12).

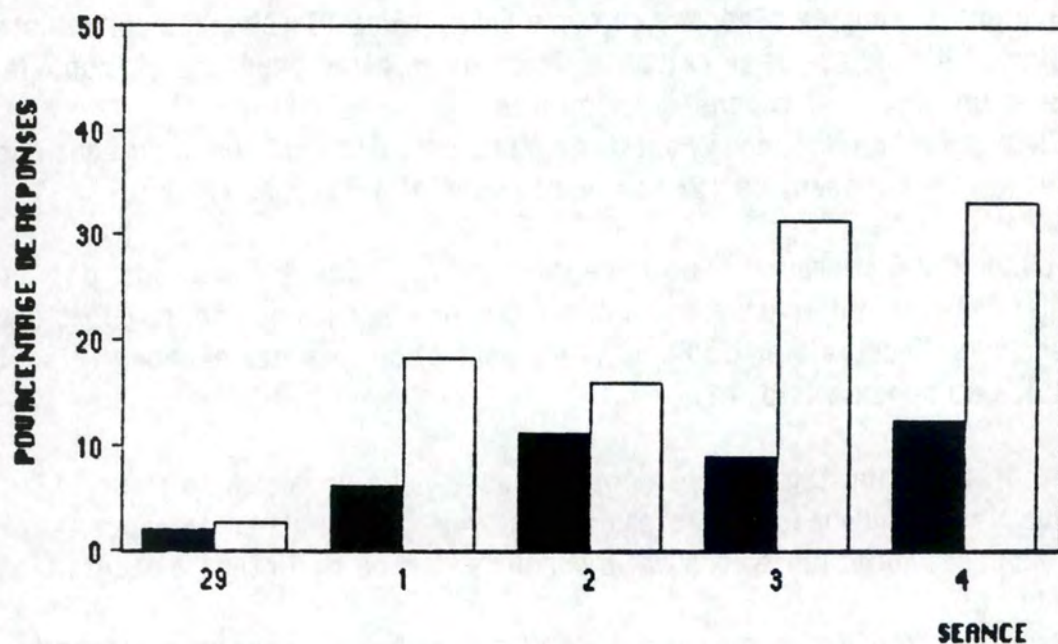
e) La distribution temporelle des réponses : nous voyons à la figure 13-1 que les 2 groupes de rats avaient une distribution temporelle de réponses équivalente lors de la dernière séance de l'étape d'acquisition du FI 60.

Pour les 2 groupes de rats, le pourcentage de réponses reste faible jusqu'à la 25ème séance, ce qui rejoint les valeurs obtenues pour la pause. Ensuite, les rats répondent de plus en plus au fur et à mesure que le délai se termine. Au delà de la 65ème seconde, seule une faible proportion de réponses reste fournie.

Groupe Noo : lors des 4 séances faisant suite à l'hypoxie (fig. 13-2 à 13-5, groupe Noo), nous constatons que :

- le pourcentage de réponses émises durant les 30 premières secondes qui suivent chaque renforcement reste constant par rapport à celui de la dernière séance de la 1ère partie. On remarque malgré tout une légère augmentation du pourcentage de réponses émises entre la 11ème et la 15ème seconde lors de la 3ème séance.
- le pourcentage de réponses émises entre la 31ème et la 60ème seconde qui suit chaque renforcement diminue alors qu'augmente le pourcentage de réponses émises après la 65ème seconde.
- c'est lors de la 4ème séance consécutive à l'hypoxie que la distribution temporelle de réponses est la plus affectée. Très peu de réponses sont émises durant les 30 secondes qui suivent chaque réponse renforcée. Ensuite elles augmentent progressivement entre la 31ème et la 45ème seconde, mais au delà de la 45ème seconde on assiste à une augmentation progressive des réponses jusqu'à la 60ème seconde.

Groupe nNoo : lors des 2 premières séances faisant suite à l'hypoxie, on



**Fig. 14** - Evolution du pourcentage de réponses tardives lors de la dernière session contrôle et lors des 4 sessions consécutives à l'hypoxie.

■ = groupe Noo.

□ = groupe nNoo.



observe que le pourcentage de réponses émises pendant les 30 premières secondes qui suivent chaque renforcement augmente alors que celles émises entre la 31ème et la 60ème seconde diminuent (fig. 13-2 et 13-3), ce qui se traduit par un aplatissement de la distribution temporelle des réponses.

Lors des 3ème et 4ème séance faisant suite à l'hypoxie, c'est l'ensemble des réponses émises durant les 60 secondes qui suivent chaque renforcement qui diminue (fig. 13-4 et 13-5). On remarque cependant qu'une part plus importante des réponses est émise entre la 10ème et la 15ème seconde lors de la 4ème séance. On observe également à la figure 14 que le pourcentage des réponses tardives augmente de 15 % lors des 2 premières séances faisant suite à l'hypoxie par rapport à la dernière séance de FI 60 de la 1ère partie et que cette valeur double encore lors des 2 dernières séances de FI 60 consécutives à l'hypoxie.

#### Conclusion :

- une analyse préliminaire montre que les 2 groupes de rats diffèrent significativement pour le taux de réponses ( $N_{oo} > nN_{oo}$ , 25ème et 27ème séance de FI 60) avant que ne commencent les séances d'hypoxie. Lors des séances qui suivent l'hypoxie, ce paramètre est pareillement affecté chez les 2 groupes de rats.
- lorsque les séances d'hypoxie débutent, on constate que le temps total et le temps de pause sont plus affectés chez les rats qui n'ont pas reçu le piracetam.
- l'analyse de la distribution temporelle des réponses nous révèle que les rats du groupe  $nN_{oo}$  ont été plus affectés que ceux du groupe  $N_{oo}$ . Le groupe  $nN_{oo}$  présente le même accroissement des réponses tardives que le groupe hypoxié de la première expérience. Dans le même temps, l'augmentation de ces réponses est beaucoup plus faible chez les rats ayant reçu du piracetam bien que leur taux de réponses soit autant affecté par l'hypoxie que celui des rats  $nN_{oo}$ .
- on remarque, au travers des différents paramètres de la performance, que l'effet perturbateur de l'hypoxie s'amplifie au fur et à mesure des séances.

Au cours de la 3ème partie de cette seconde expérience, la procédure



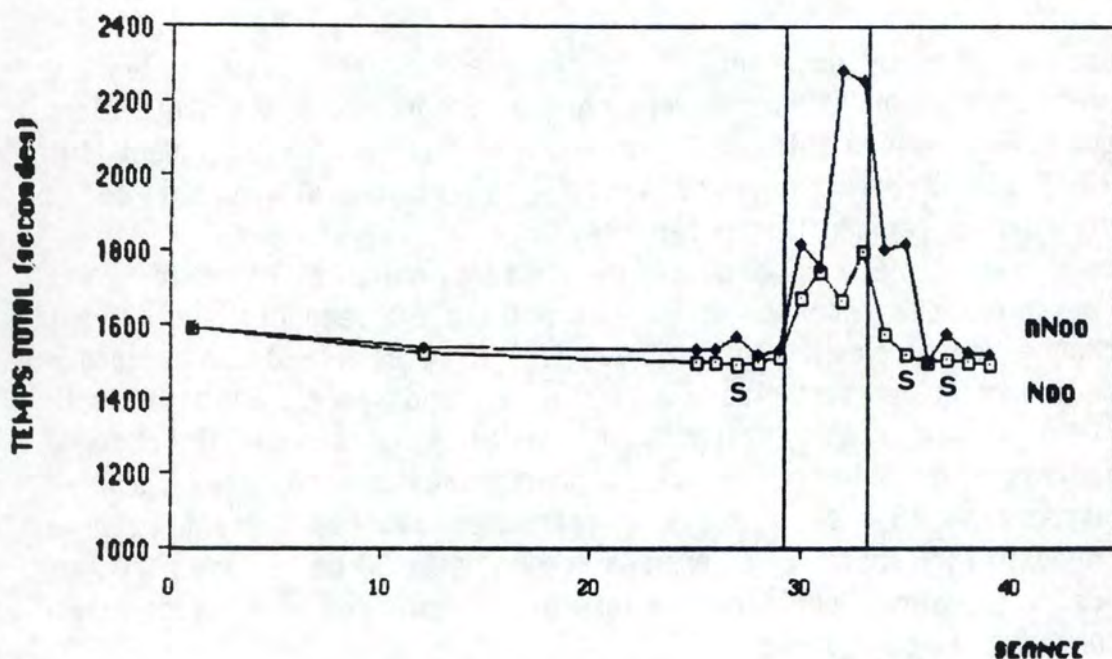


Fig. 15

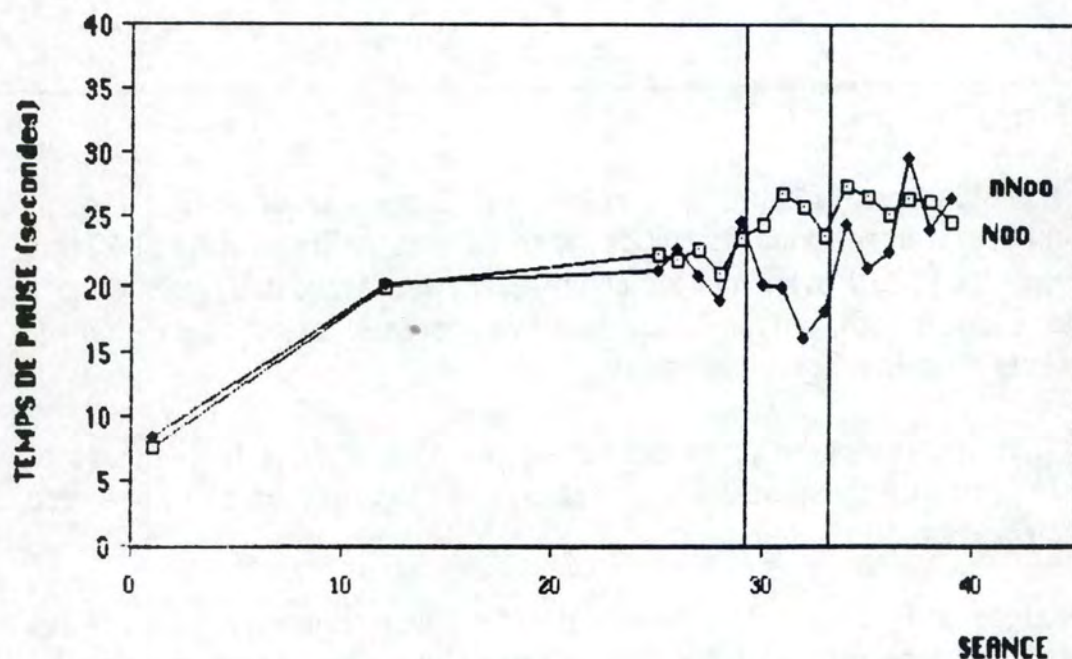


Fig. 16

**Fig. 15 et 16 - Evolution du temps total et du temps de pause lors des 3 parties de l'expérience (acquisition de la régulation temporelle, hypoxie avec piracetam (Noo) ou sans piracetam (nNoo), arrêt du traitement hypoxique et pharmacologique), pour chacun des 2 groupes expérimentaux.**



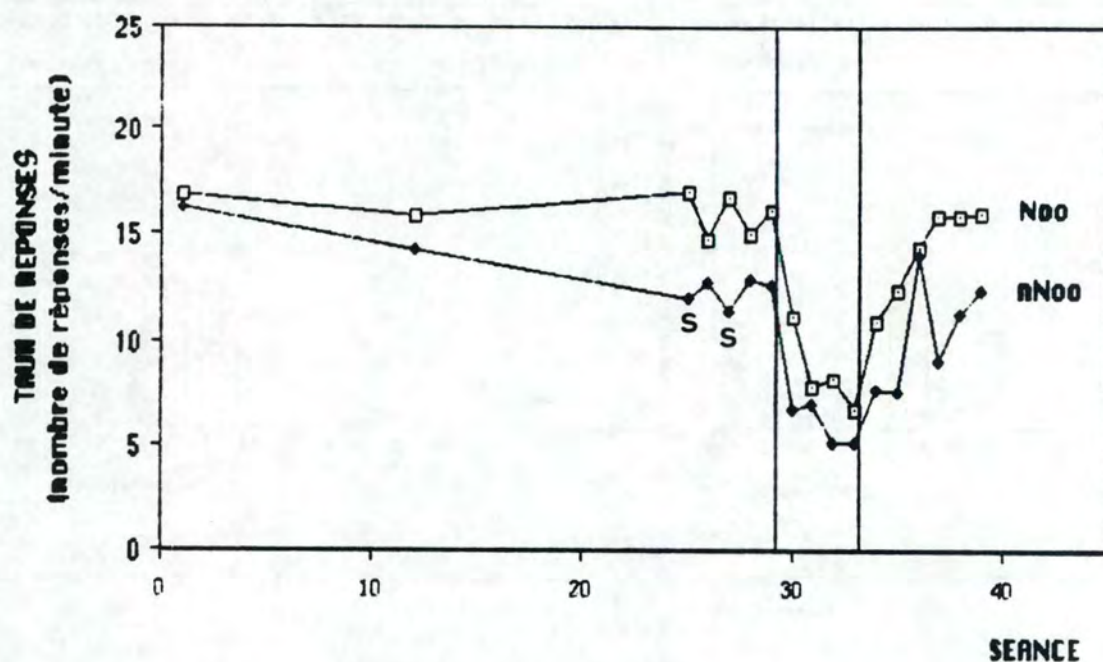


Fig. 17

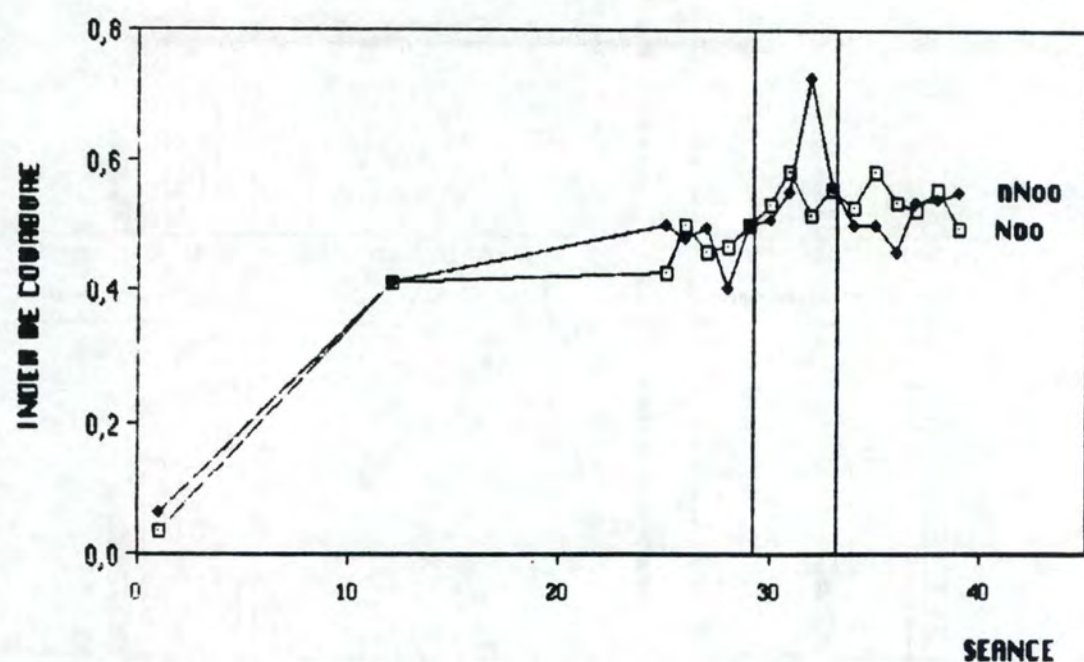
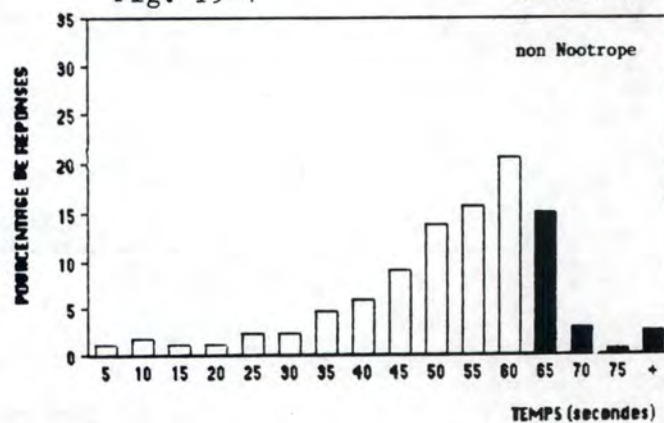
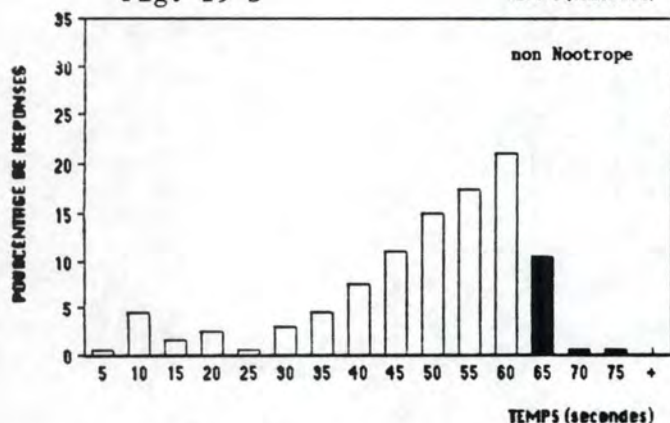
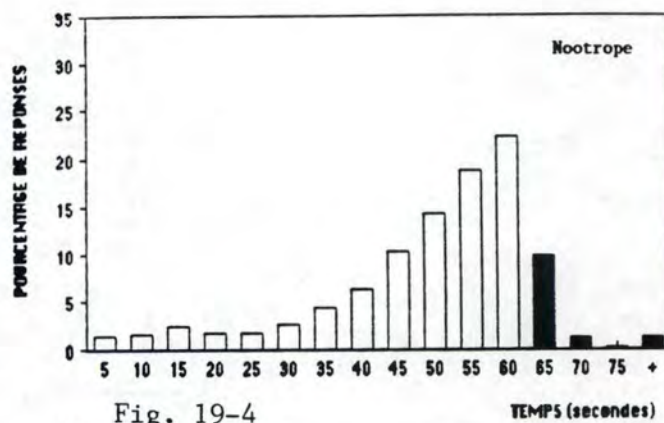
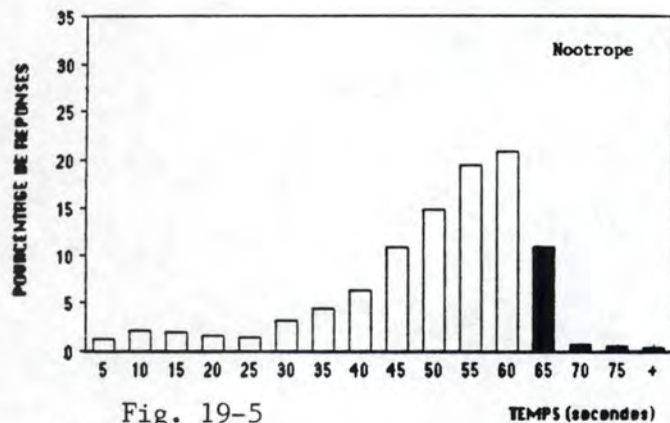
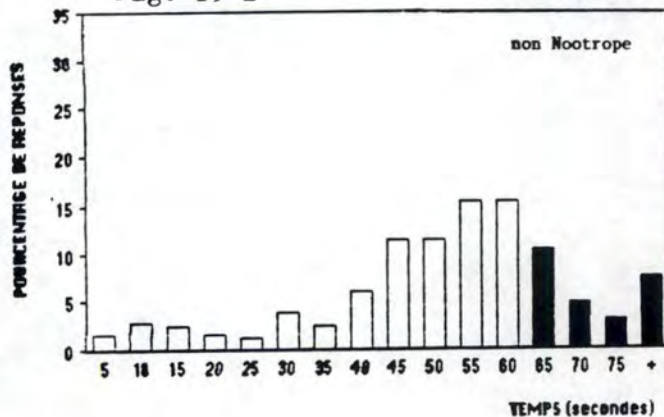
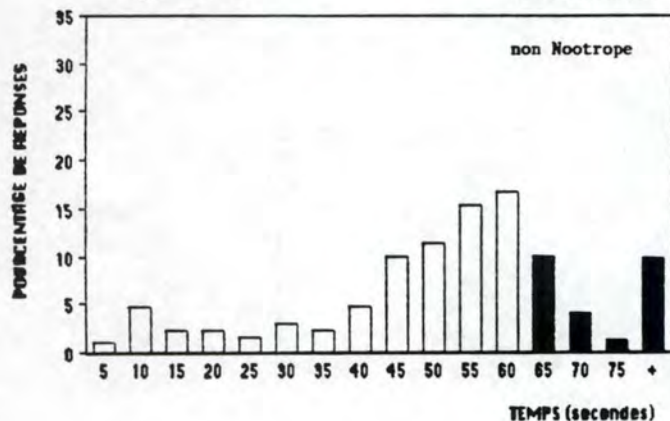
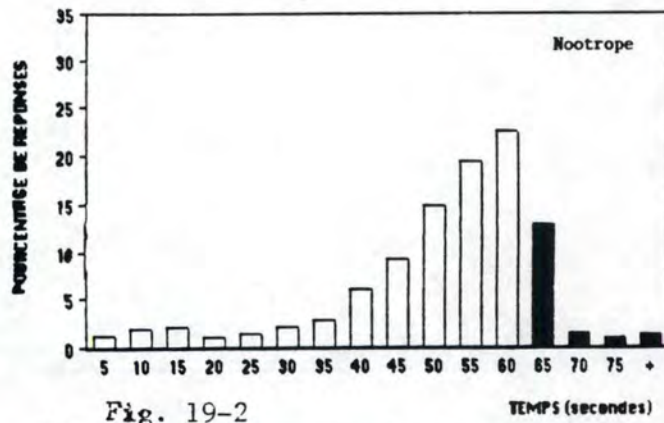
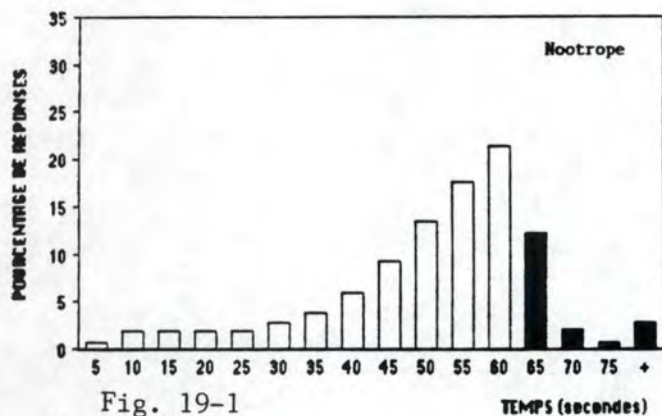


Fig. 18

**Fig. 17 et 18** - Evolution du taux de réponses et de l'index de courbure lors des 3 parties de l'expérience (acquisition de la régulation temporelle, hypoxie (N00) avec ou sans piracetam (nN00), arrêt du traitement hypoxique et pharmacologique), pour chacun des 2 groupes expérimentaux.





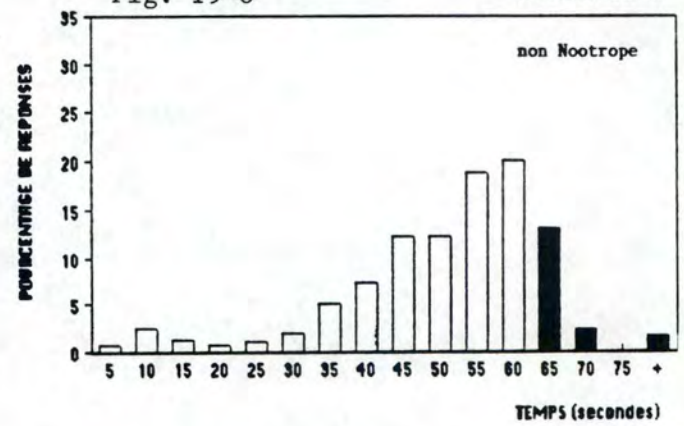
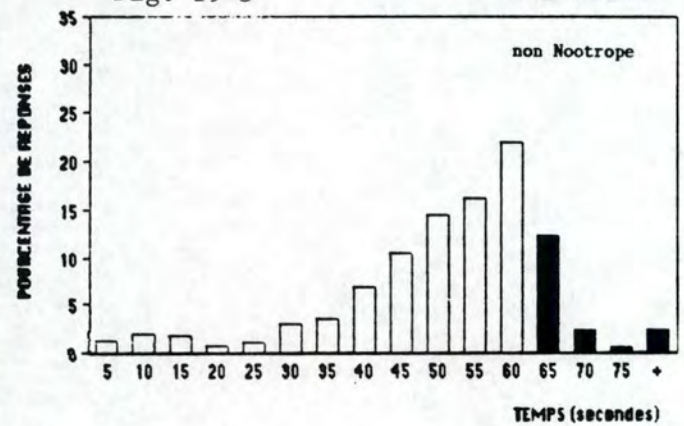
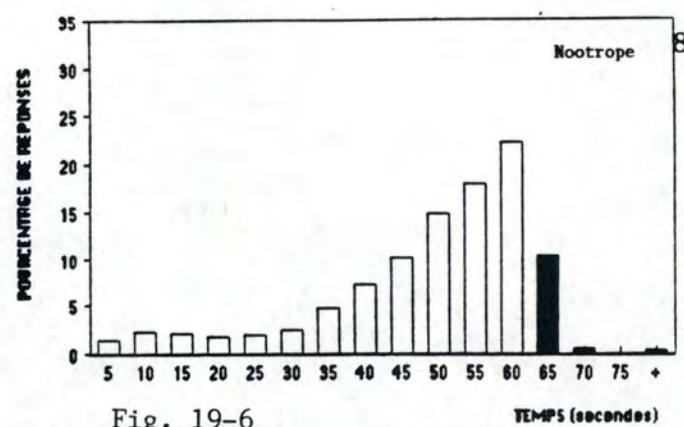
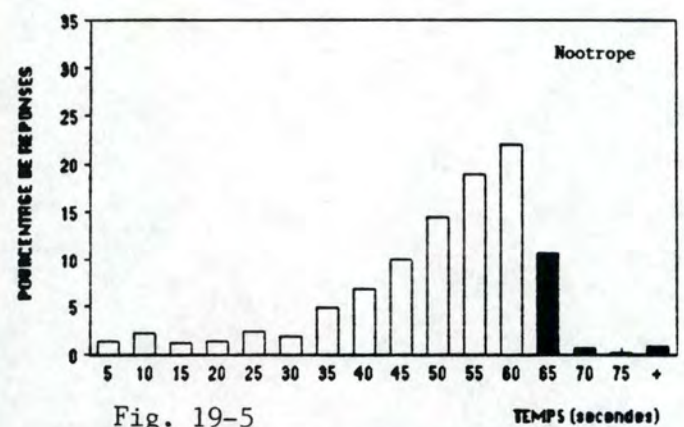


Fig. 19 (1 à 6) - Distribution temporelle des réponses lors des 6 séances consécutives à l'arrêt du traitement hypoxique et pharmacologique (Noo) ou non-pharmacologique (nNoo).

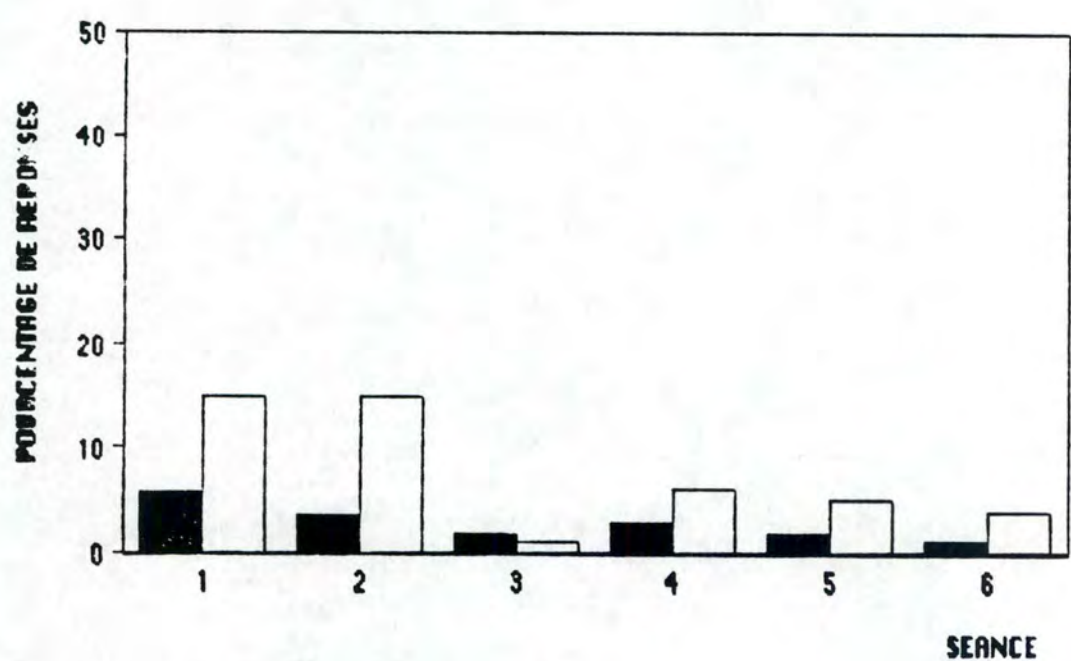


Fig. 20 - Evolution du pourcentage de réponses tardives lors des 6 séances consécutives à l'arrêt du traitement hypoxique et pharmacologique (■) ou non-pharmacologique (□).



suivie est la même que celle de la 1ère partie : les rats sont replacés dans leur cage individuelle immédiatement après la séance de FI 60, sans aucun post-traitement hypoxique et/ou pharmacologique.

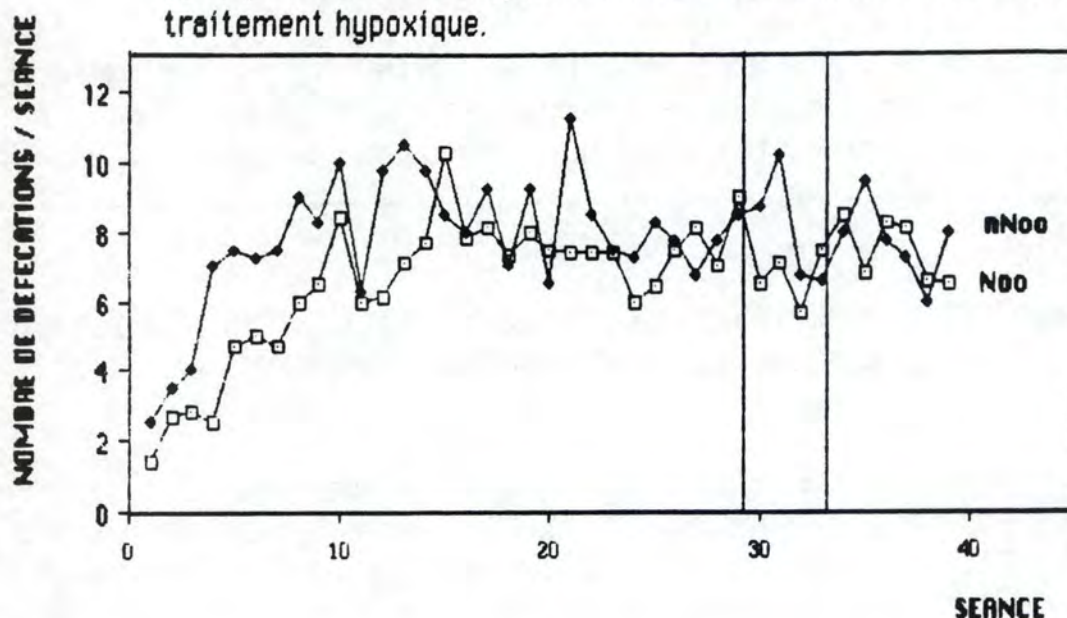
### 2.3. 3ème partie : évolution de la performance suite à l'arrêt du traitement pharmacologique et/ou du traitement hypoxique.

- a) Le temps total : la figure 15 montre que le temps total du groupe nNoo est très nettement supérieur à celui des rats du groupe Noo, ce, pour les 2 premières séances de FI 60 de cette 3ème partie (la différence est significative lors de la 2ème séance). Par la suite, le temps total des rats du groupe nNoo se rapproche de celui des rats du groupe Noo, tout en restant légèrement supérieur (de façon significative lors de la 4ème séance).
- b) Le temps de pause (fig. 16) : au cours des séances de cette 3ème partie, nous ne mettons pas de différence significative en évidence entre les 2 groupes de rats. Cependant, si la valeur de ce paramètre reste stable chez les rats du groupe Noo par rapport aux séances précédentes, on observe chez les rats nNoo que ce paramètre a tendance à réaugmenter pour finalement arriver à des valeurs comparables à celles des rats du groupe Noo.
- c) Le taux de réponses (fig. 17) : on observe chez les 2 groupes de rats que la valeur de ce paramètre augmente au cours des séances de cette dernière partie d'expérience, pour revenir à des valeurs comparables à celles que l'on observait lors des dernières séances de l'acquisition du FI 60.
- d) L'index de courbure : pour ce paramètre, tout comme lors des 2 premières parties de l'expérience, nous ne mettons pas en évidence de différence significative entre les 2 groupes de rats (fig. 18). Pour les 2 groupes de rats, l'index de courbure reste assez stable, avec des valeurs de + 0.5 à + 0.6.
- e) La distribution temporelle des réponses :



Groupe Noo : dès la 1ère séance, nous retrouvons une distribution temporelle des réponses comparable à celle que l'on avait lors de la dernière séance de FI 60 précédant l'hypoxie (fig. 19-1 à 19-6).



**Fig. 21** - Evolution du nombre de défécations émises dans la cage de Skinner lors de l'acquisition de la régulation temporelle, lors des 4 séances consécutives au traitement hypoxique (avec piracetam= Noo; ou sans piracetam= nNoo), puis lors des 6 séances consécutives à l'arrêt du traitement hypoxique.



		Temps total (sec.)	Temps de pause (sec.)	Taux de réponses	Index de courbure
Partie I	29	1510.2	15.3	9.5	+0.42
Partie II	1	-	-	-	-
	2	-	-	-	-
	3	-	-	-	-
	4	2274.9	19.2	2.9	+0.52
Partie III	1	1542.1	31.3	9.1	+0.66
	2	1500.9	33.5	12.6	+0.58
	3	1498.9	33.9	13.4	+0.60
	4	1492.1	34.5	15.1	+0.56
	5	1499.6	39.0	15.8	+0.71
	6	1519.5	31.6	12.3	+0.64

 = injection d'une solution saline.  
 = injection du piracetam.

**Tableau 2** - Valeurs des paramètres de la performance du rat 9 à partir de la dernière séance de l'acquisition jusqu'au terme de l'expérience.



Groupe nNoo : lors des 3 premières séances de cette 3ème partie (fig. 19-1 à 19-3), on observe que le pourcentage de réponses émises durant les 30 premières secondes qui suivent chaque renforcement diminue ainsi que les réponses tardives (fig. 20). Dans le même temps, le pourcentage de réponses émises entre la 31ème et la 60ème seconde réaugmente. Cette tendance se maintient lors des 3 dernières séances de cette expérience (fig. 19-4 à 19-6).

#### Conclusion :

Au cours de cette 3ème partie, aucun traitement (hypoxique ou pharmacologique) ne fut effectué. Au cours des 6 séances, nous observons un retour à la normale pour l'ensemble des paramètres ayant été perturbés au cours de la 2ème partie de cette expérience. Nous notons cependant que les rats Noo ont besoin de moins de séances (1 à 3 séances) que les rats nNoo (3 à 6 séances) pour retrouver une performance équivalente à celle qui les caractérisait avant que ne débutent les séances d'hypoxie.

#### 2.4. Deux études complémentaires.

- a) Dans la première étude complémentaire, nous étudions quelle peut être l'incidence de l'hypoxie et/ou du traitement pharmacologique sur les défécations des rats pendant les séances de FI 60. Ce paramètre a été utilisé dans de nombreuses études en tant que signe d'anxiété (Archer, 1973; Sanberg, 1980; Russel et al., 1987).

La figure 21 nous montre de façon certaine que ni l'hypoxie ni la piqûre n'augmente le nombre de défécations chez les rats, quelque soit le groupe. Cette observation combinée à d'autres (absence de cris, d'hyperactivité, d'agressivité,... lors de la manipulation des rats par l'expérimentateur) nous suggère qu'il n'y a pas d'accroissement d'anxiété suite au traitement hypoxique et/ou pharmacologique.

- b) Dans la seconde étude, nous suivons l'évolution de la performance chez un rat du groupe nNoo qui s'est montré inactif lors des 2 premières séances faisant suite à l'hypoxie. Ce rat ne manifestant aucune tendance d'amélioration, nous lui avons administré du piracetam pour la 3ème séance consécutive à l'hypoxie. Le but de cette manipulation est de voir dans quelle mesure le piracetam peut permettre une récupération de performance d'un rat fortement affecté par le traitement hypoxique.

Le tableau 2 reprend, à titre indicatif, la valeur des différents



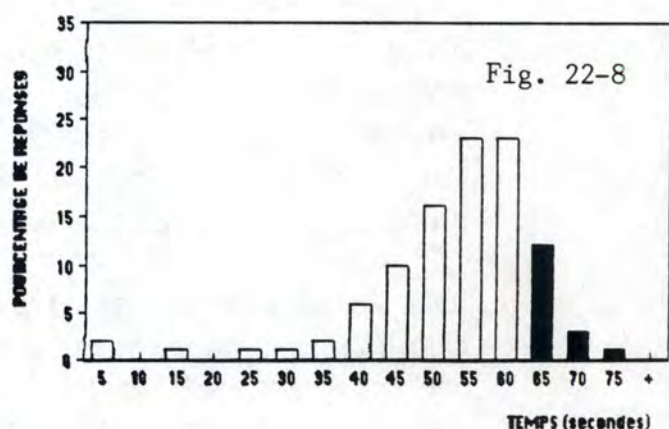
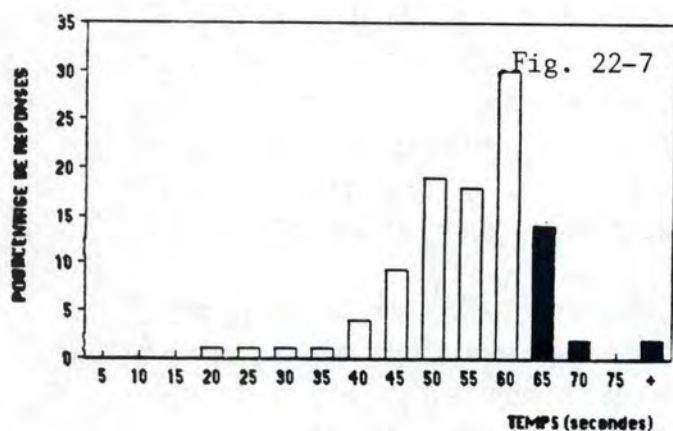
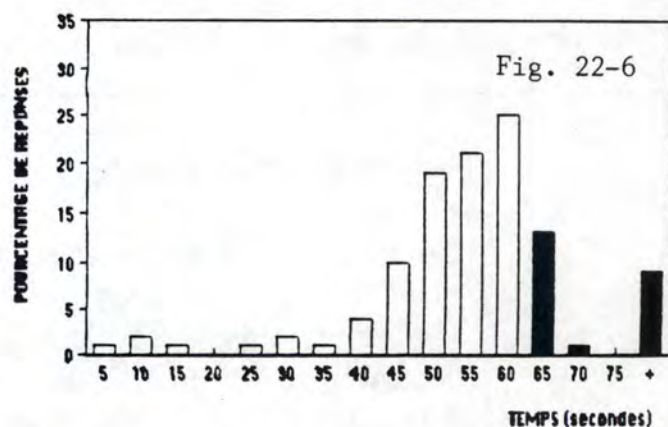
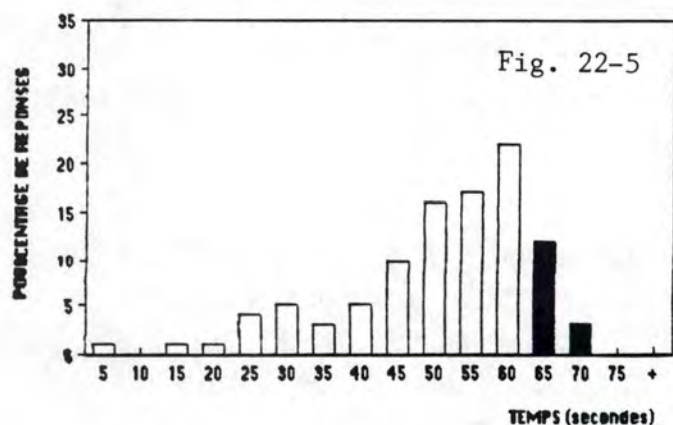
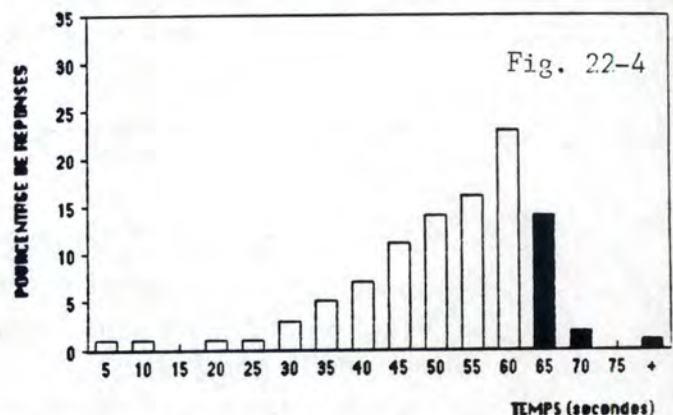
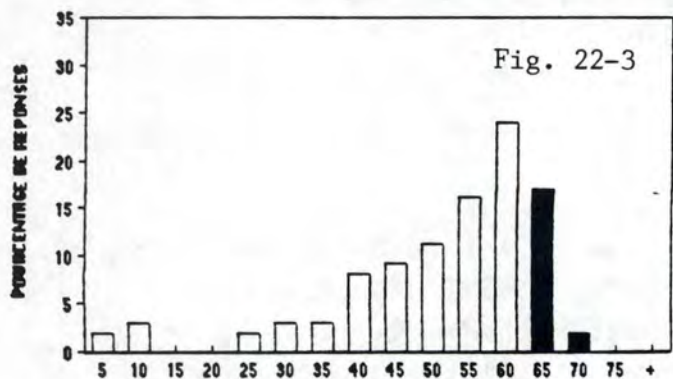
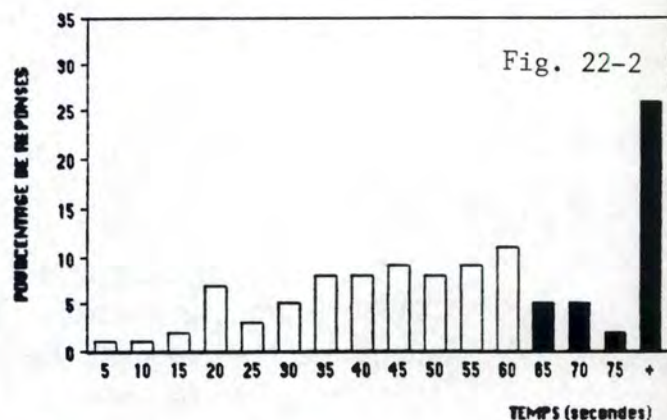
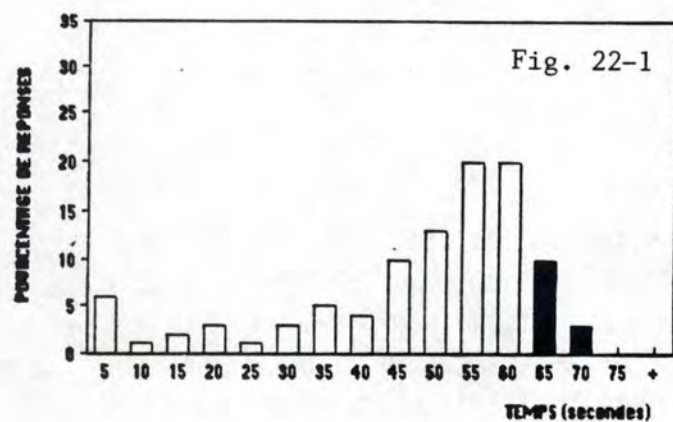


Fig. 22 (1 à 8) Evolution de la distribution temporelle des réponses pour le rat 9, depuis la dernière séance d'acquisition jusqu'au terme de l'expérience.

■ = réponses renforcées. □ = réponses non-renforcées.

+ = réponses émises après la 80ème seconde.



paramètres de la performance de ce rat à partir de la dernière séance d'acquisition jusqu'au terme de l'expérience.

La figure 22-1 montre la performance de ce rat pour la dernière séance de la phase d'acquisition du FI 60 :

- peu de réponses pour les 40 premières secondes de l'intervalle.
- aucune réponse après la 70ème seconde.

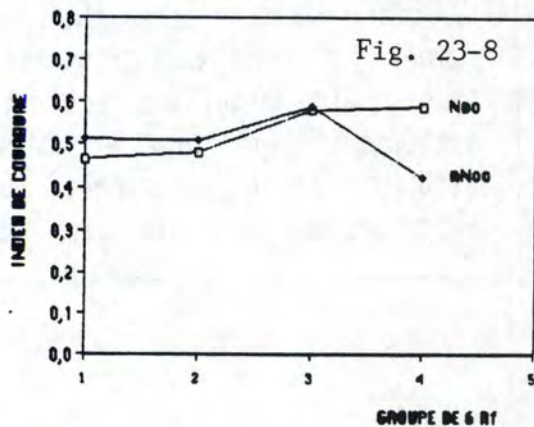
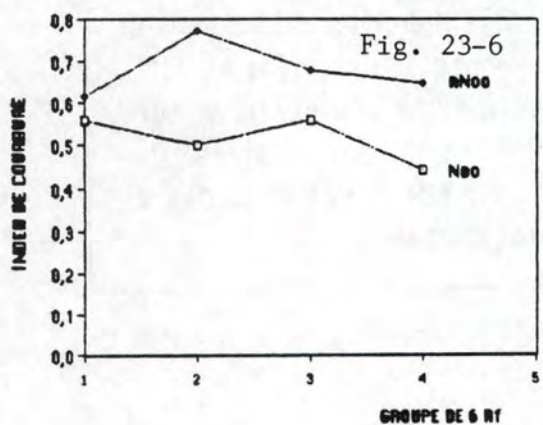
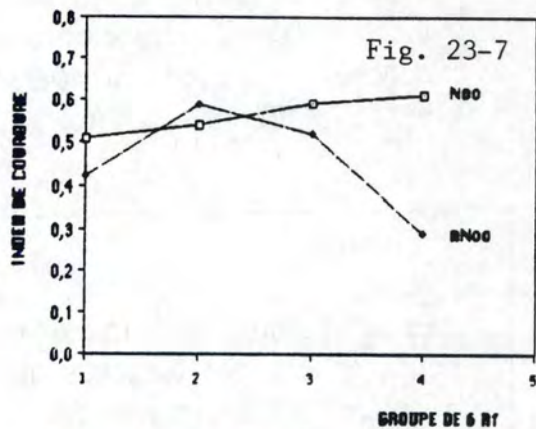
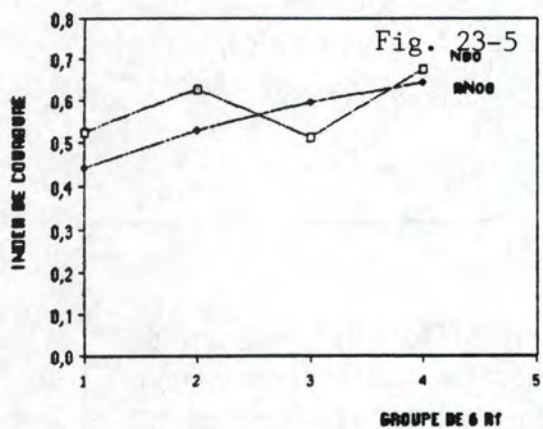
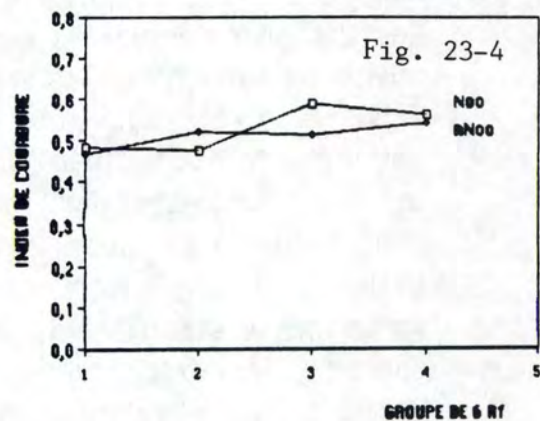
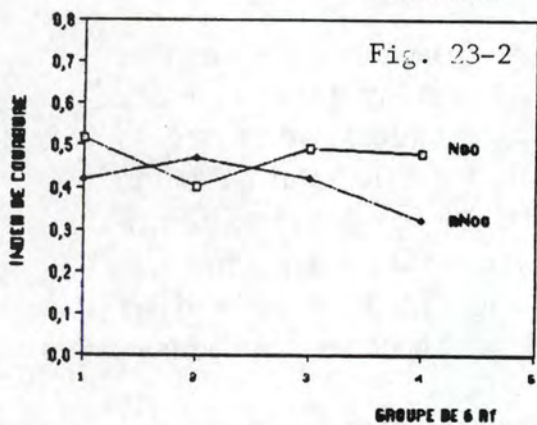
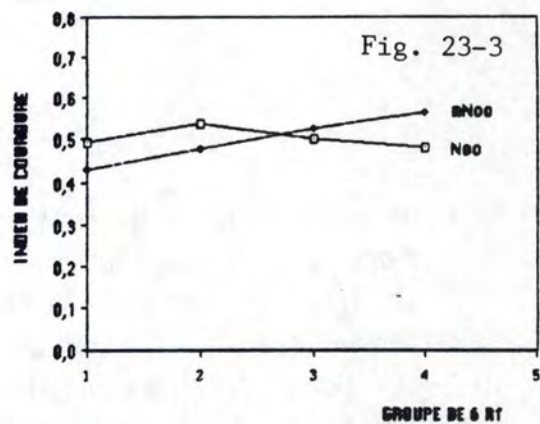
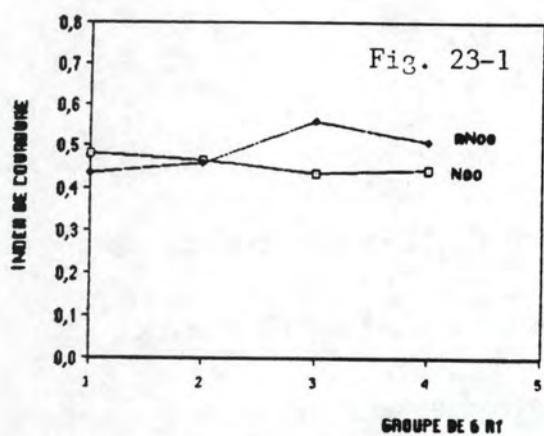
Les 2 séances suivantes sont précédées d'une injection d'une solution saline. De suite après la séance a lieu un traitement hypoxique. Pour ces séances, le rat n'émet plus aucune réponse. Lors de la 3ème séance, la performance est toujours aussi affectée malgré que la solution saline ait été remplacée par du piracetam. Lors de la dernière séance consécutive à l'hypoxie, le rat recommence à émettre des réponses. Celles-ci à une distribution comparable (fig. 22-2) à celle d'une performance stabilisée si ce n'est que 25 % des réponses sont émises après la 75ème seconde.

Par la suite, la prolongation du traitement au piracetam s'accompagne d'une amélioration de la distribution temporelle des réponses (fig. 22-3 à 22-7). Lors de la dernière séance (fig. 22-8), très peu de réponses sont émises avant la 40ème seconde et il n'y a plus aucune réponse après la 75ème seconde.

#### Conclusion :

Le piracetam a permis à un rat particulièrement affecté par l'hypoxie de récupérer une performance de régulation temporelle. Cette performance est même supérieure à celle de la performance stabilisée, comme en témoigne l'accroissement du temps de pause, de l'index de courbure et l'amélioration de la distribution temporelle des réponses. Cet effet positif ne peut être dû qu'au piracetam car ce rat arrive à avoir une performance nettement supérieure en 4 à 5 séances alors que 15 séances de stabilisation de performance n'ont pu conduire pour aucun des rats des 2 expériences à une telle qualité de la régulation temporelle.





Légende au verso.



## DISCUSSION :

Dans cette seconde expérience, nous avons étudié la protection que le piracetam peut conférer à des animaux soumis à l'hypoxie. Cette étude est réalisée au travers de l'analyse de l'évolution d'une performance de FI 60 stabilisée qui, comme l'a montré la première expérience, est perturbée par un traitement hypoxique.

### 1° Effet du piracetam sur les modifications de performance induites par le traitement hypoxique au cours de 4 séances de FI 60 :

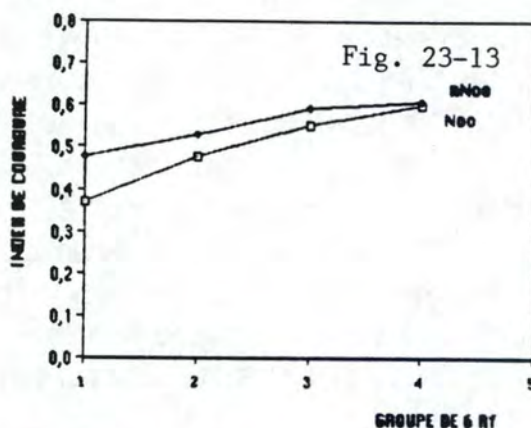
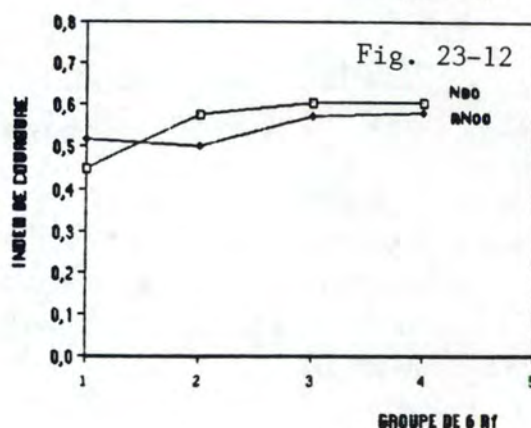
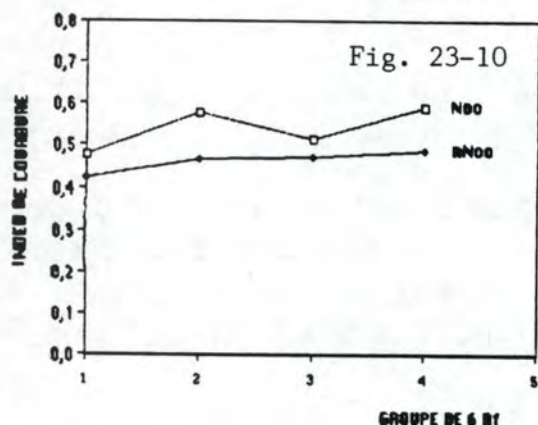
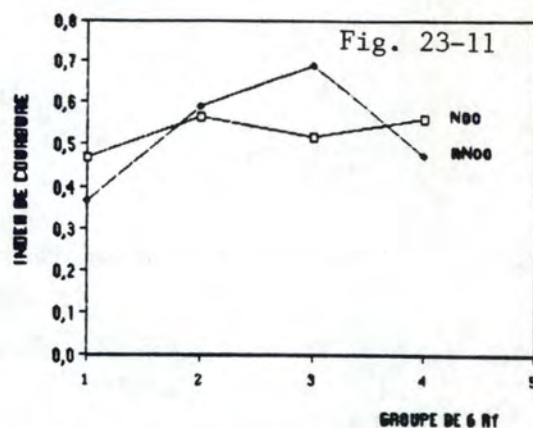
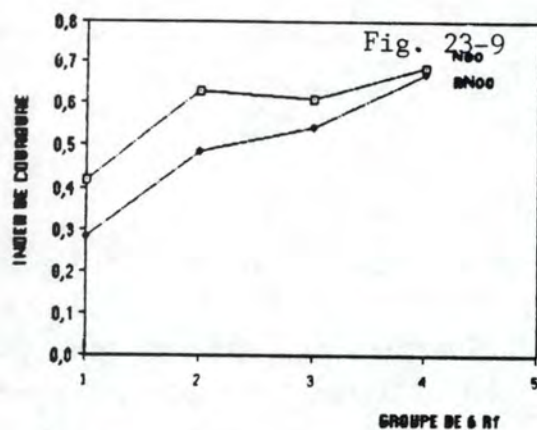
L'analyse révèle qu'il n'y a pas de différence significative entre nos deux groupes de rats lors des séances suivant l'hypoxie. Cependant, cette absence de différence significative semble devoir être imputée à l'importante variabilité inter-individuelle et au petit nombre de sujets utilisés (11 rats au total).

Ainsi, le taux de réponses semble être affecté de façon similaire chez nos 2 groupes de rats tandis que l'index de courbure ne semble pas affecté par le traitement hypoxique et pharmacologique. De plus, nous ne sommes pas parvenus à mettre en évidence d'évolution importante de l'index de courbure au sein de ces séances (fig. 23), ce qui signifie qu'il ne doit pas y avoir de récupération ou d'amélioration de cet index (et donc de la régulation temporelle des réponses) au cours de ces séances. On constate cependant que le temps total et le temps de pause sont plus affectés chez les rats nNoo que chez les rats Noo dès que débutent les séances d'hypoxie. La distribution temporelle des réponses nous montre que les rats du groupe nNoo ont été plus affectés par l'hypoxie que ceux du groupe Noo; elle nous révèle aussi que l'effet perturbateur de l'hypoxie s'amplifie au cours des séances.

Nous avons montré dans notre première expérience que les facteurs non spécifiques (perturbation de l'activité motrice, sédation, perte de motivation, anxiété) consécutifs à l'hypoxie ne pouvaient pas à eux seuls expliquer l'entière de la perturbation de la performance. Dans cette seconde expérience, nous sommes également amenés à limiter leur importance pour les mêmes raisons. De plus cette expérience nous apporte un argument supplémentaire contre l'hypothèse de la perturbation de l'activité motrice. En effet nous observons que le taux de réponse des rats Noo est affecté par l'hypoxie de la même façon que pour les rats nNoo. Par contre la part des réponses émises après la 65ème seconde consécutive à chaque renforcement est beaucoup moins importante chez les rats Noo.

Nous devons dès lors rechercher une origine différente de celle de la





Absisse = chaque point représente la moyenne de 4 valeurs.

**Fig. 23** - Evolution de l'index de courbure au sein des séances de FI 60, depuis la 27ème séance de FI 60 jusqu'au terme de l'expérience.

N80 = groupe de rats recevant du piracetam avant chaque séance d'hypoxie (séances 30 à 33).

nN80 = groupe recevant de l'eau physiologique avant chaque séance d'hypoxie (séances 30 à 33).



perturbation de l'activité motrice pour ces réponses tardives. Nous pouvions aussi envisager que l'injection effectuée sur les rats 30 minutes avant leur passage dans la cage de Skinner pouvait provoquer chez ceux-ci un stress supplémentaire. C'est pourquoi nous avons réalisé une analyse quantitative de leurs défécations dans la cage de Skinner, les défécations ayant été utilisées dans de nombreuses études (Archer, 1973; Sanberg, 1980; Russel, 1987) pour estimer le niveau d'anxiété.

Cette analyse supplémentaire nous a montré de façon certaine que l'injection n'a pas augmenté le nombre de défécations chez les rats de nos 2 groupes et par là-même qu'elle n'a pas augmenté l'anxiété chez nos sujets d'expérience.

Dans la mesure où nos observations et les données de la littérature limitent de manière importante l'influence des facteurs non spécifiques consécutifs à l'hypoxie et au traitement pharmacologique, nous pouvons, au moins en partie, tenter de discuter nos observations en terme de "perturbation" et de "protection" de la fonction mnésique. Nous avons suggéré au terme de notre première discussion que l'hypoxie devait perturber la remémoration des informations générées par l'animal (Campbell et Haroutunian, 1981), informations nécessaires à la régulation temporelle des réponses. Or dans cette seconde expérience nous montrons que les rats recevant du piracetam ont leurs temps total, temps de pause et distribution temporelle de réponses moins affectées par l'hypoxie que ceux recevant une solution saline.

Nous pouvons dès lors envisager que le piracetam protège le rappel des "données auto-générées" nécessaires à la régulation temporelle des réponses lors des séances suivant l'hypoxie. Ce rappel est perturbé chez les rats hypoxiés ne recevant qu'une solution saline, tout comme d'ailleurs les rats âgés (26 mois) de l'expérience de Campbell et Haroutunian (1981).

Nous pouvons donc présumer, tout comme Giurgea et al. (1971), Sara et Lefevre (1972) et Schindler et al. (1984) que le piracetam protège les processus mnésiques contre les perturbations induites par l'hypoxie. Cependant, nous constatons que tout en restant meilleure que celle des rats nNoo, la distribution temporelle des réponses des rats Noo semble être de plus en plus perturbée au fur et à mesure que se succèdent les séances d'hypoxie.

Ainsi lors de la 4ème séance suivant l'hypoxie (fig 13-5), la distribution temporelle des réponses des rats Noo semble plus nettement affectée que précédemment. Nous n'assistons plus en effet à l'augmentation du pourcentage des réponses au fur et à mesure que l'on se rapproche de la 60ème seconde



consécutives à chaque renforcement. En effet ce pourcentage reste stable entre la 50ème et la 60ème seconde, ce qui, traduit au plan comportemental, signifie que les rats ne font plus la distinction entre les réponses émises dans cet intervalle de temps. Nous retrouvons cet effet cumulatif pour le taux de réponses qui diminue au fur et à mesure des séances d'hypoxie.

L'évolution de ces deux paramètres au cours des séances d'hypoxie nous amène à tempérer les propos que nous tenions plus haut. En effet s'il semble que le piracetam protège les processus mnésiques contre les effets de l'hypoxie, il semble aussi que cette protection tende à diminuer lorsque le traitement hypoxique est répété dans des intervalles de temps de l'ordre de 24 heures.

## 2° Evolution de la régulation temporelle d'un FI 60 suite à l'arrêt du traitement hypoxique et pharmacologique :

Nous avons montré lors des séances de cette 3ème partie que nos 2 groupes de rats "récupéraient" à des vitesses différentes :

- les rats Noo retrouvent un temps total et une distribution temporelle de réponses équivalent à la dernière séance de FI 60 précédant l'hypoxie dès la 1ère séance de cette 3ème partie. Pour les taux de réponse, il faut attendre la 3ème séance.
- chez les rats nNoo il faut attendre la 3ème séance pour qu'ils retrouvent un temps total et une distribution temporelle équivalente à la dernière séance de FI 60 précédant l'hypoxie. Pour le temps de pause il faut attendre la 4ème séance et pour le taux de réponse la 6ème séance.

Mis à part le traitement pharmacologique, nos 2 groupes de rats ont subi la même procédure. Nous sommes donc amenés à penser que le piracetam a effectivement protégé l'information relative à la régulation temporelle du FI 60. En effet, les rats Noo retrouvent une performance équivalente à celle qui les caractérise avant les séances d'hypoxie plus rapidement que les rats nNoo.

On peut dès lors envisager qu'au cours des différentes séances de la 2ème partie, le piracetam a facilité le rappel des informations relatives à la régulation temporelle du FI 60 (les "données auto-générées"), rappel qui a été fortement perturbé chez les rats nNoo. Par la même, dès l'arrêt des séances d'hypoxie, les rats Noo ont pu récupérer une information presque intacte alors que les rats nNoo ont dû repartir d'une information beaucoup plus affectée. Ces rats nNoo ont dès lors dû effectuer un remaniement plus important de l'information que les rats Noo, ce qui expliquerait qu'ils ont



besoin de plus de temps pour retrouver une performance équivalente à celle qu'ils avaient avant les séances d'hypoxie.

### 3° Etudes complémentaires :

Dans cette étude, nous discutons de l'évolution de la performance d'un rat du groupe nNoo qui, particulièrement affecté par l'hypoxie, est resté inactif lors des 2 premières séances consécutives à l'hypoxie. Ayant jugé qu'il n'émettrait plus de réponse pour les séances suivantes (nous en avons eu l'exemple lors de la 1ère expérience), nous l'avons soumis à un traitement particulier : dès la 3ème séance de FI 60 de la 2ème partie et jusqu'à la fin de l'expérience, nous lui avons administré du piracetam 30 minutes avant chaque séance.

Nous constatons que non seulement il récupère une distribution temporelle des réponses dès la 4ème séance de la deuxième partie, mais que lors de la dernière séance, la performance est supérieure à celle d'une séance contrôle, puisqu'elle se caractérise par

- l'absence de toute réponse tardives,
- un temps de pause double de celui de la dernière séance contrôle,
- un index de courbure 1,5 fois plus élevé.

Il semble donc que le piracetam a permis de récupérer l'information relative à la régulation temporelle et qu'il a permis en outre d'améliorer encore cette performance. Ceci nous permet de suggérer, tout comme Giurgea et Mouravieff-Lesuisse (1972), que le piracetam permet d'améliorer la qualité d'un apprentissage. Cette amélioration ne peut s'expliquer que par une action spécifique du piracetam puisque nous n'observons pas une telle amélioration de la performance ni chez les rats nNoo ni chez les rats nNoo.

### Conclusion :

- Le piracetam confère une protection vis-à-vis des perturbations causées par l'hypoxie pour le temps total, le temps de pause et la distribution temporelle des réponses, en facilitant le rappel des données "auto-générées" indispensables à la régulation temporelle des réponses.
- Cette protection conférée par le piracetam vis-à-vis de l'hypoxie semble décroître si l'application du traitement amnésiant est répétée, comme semble le montrer la distribution temporelle des réponses.
- Dès que cesse le traitement amnésiant, on retrouve une performance similaire à celle que l'on observait avant son application. Cette récupération s'effectue à des cinétiques différentes en fonction du groupe de rats et du paramètre envisagé. En effet :
  - pour les rats Noo, il a fallu de 1 à 3 séances de FI 60 pour retrouver une performance équivalente à celle de la dernière séance contrôle,



- pour les rats nNoo, 3 à 6 séances sont nécessaires pour retrouver une telle performance.
- L'étude complémentaire permet d'envisager que le piracetam est non seulement capable de faciliter le rappel de l'information relative à la régulation temporelle d'un FI 60, mais qu'en plus il est capable d'améliorer la qualité de cette régulation temporelle.



**CONCLUSIONS GENERALES.**



Au terme de ce travail, il convient de rappeler les données théoriques qui nous ont conduites à mettre en oeuvre nos expériences et de mesurer l'impact de nos résultats sur les hypothèses que nous avons formulées.

De très nombreuses recherches expérimentales ont eu pour but de mimer l'amnésie chez l'animal. La plupart de ces études ont utilisé le même schéma expérimental : l'acquisition d'un apprentissage simple, généralement un évitement passif à essai unique est suivie d'un traitement amnésiant (privation socio-sensorielle, administration de scopolamine, électrochoc, hypoxie,...); ensuite, après une période de récupération (généralement 24 heures), on teste la rétention de l'apprentissage. Jusqu'à présent les auteurs ont eu pour principe de tester les effets d'un agent amnésiant sur un apprentissage dont l'acquisition est en cours.

Dans notre étude nous nous sommes intéressés aux effets que peut avoir l'hypoxie sur un apprentissage complexe reposant sur la régulation temporelle et dont la performance est stabilisée. Nous avons retenu le FI 60 comme programme de régulation temporelle, cette procédure ayant déjà été utilisée pour étudier l'effet de l'âge sur l'acquisition et la rétention d'une régulation temporelle (Lejeune et al, 1986; Campbell et Haroutunian, 1981). Lors du FI 60, le délai minimal de 60 secondes entre deux renforcements nous a permis d'observer des modifications même très faibles de la régulation temporelle.

Selon le schéma classique de la mémorisation, les agents amnésiants peuvent causer des perturbations d'une part lors de l'encodage de l'information, c'est l'hypothèse de consolidation, (Thinès et Lempereur, 1984; Delacour, 1987) et d'autre part lors du rappel de l'information, c'est l'hypothèse de la remémoration (Flohr, 1979; Thinès et Lempereur, 1984). Selon l'hypothèse de la consolidation, la trace mnésique évolue au cours du temps et l'agent amnésiant agit dans la courte période qui suit l'apprentissage. Durant cette courte période, l'information n'existe que sous une forme fragile facilement effaçable par des agents capables de causer des perturbations du système nerveux (Delacour, 1987). Cependant notre procédure expérimentale et nos résultats ne nous ont pas permis de retenir cette hypothèse, puisque l'information relative à la régulation temporelle existait sous une forme stable, les animaux ayant eu l'occasion de stabiliser leur performance, avant que l'on ne débute les séances d'hypoxie.

Selon l'hypothèse de la remémoration, ce ne sont pas les processus de fixation mnésique qui sont perturbés par les traitements amnésiants, mais plutôt les processus de rappel des informations engrammées dans la mémoire (Thinès et Lempereur, 1984).



Nous avons retenu cette seconde hypothèse pour expliquer les perturbations de la régulation temporelle que nous observons chez les rats qui ont subi l'hypoxie. Nos résultats nous laissent à penser que les rats hypoxiés ont oublié le moment précis où le renforcement devient disponible.

Cependant on pourrait se demander si nos résultats ne sont pas dus à des facteurs non spécifiques tels que la sédation, une perturbation de l'activité motrice, une perte de motivation, une anxiété.

Par ailleurs, pourquoi l'hypoxie ne perturbe-t-elle que la régulation temporelle et pas la réponse opérante elle-même (appui sur le levier) ?

En réponse à la première interrogation, les données de la littérature et celles de nos expériences limitaient fortement l'importance des facteurs non spécifiques. Ainsi nous avons montré que les rats hypoxiés ont toujours été à même de réagir aux bruits extérieurs et qu'ils ont toujours été capables d'appuyer sur le levier. Ces arguments vont à l'encontre des hypothèses de la sédation et de la perturbation de l'activité motrice. De plus, pour cette dernière, nous avons montré que le taux de réponses pouvait très bien être affecté par l'hypoxie sans que cela ne perturbe la distribution temporelle des réponses.

L'hypothèse de la perte de motivation n'a pas été retenue car nos rats ont toujours présenté une réaction rapide de déplacement vers la mangeoire lors du déclenchement du distributeur. De plus, la distribution temporelle des réponses pour les séances où ces rats ont subi l'hypoxie présente un accroissement constant des réponses au cours du délai du FI. Une telle augmentation des réponses suppose une motivation importante car elle se justifie par l'obtention imminente du renforcement. Enfin, nous n'avons pas retenu l'hypothèse de l'anxiété car nous n'avons observé aucune réaction émotionnelle conditionnée suite à l'application de l'hypoxie (cris, agressivité, miction, défécation,...).

De ce fait une atteinte des processus mnésiques doit au moins en partie être à l'origine des perturbations observées. En réponse à la seconde interrogation il nous a semblé intéressant d'établir une distinction entre la réponse opérante d'appui sur le levier et la régulation temporelle, tout comme Campbell et Haroutunian l'avaient fait (1981).

En effet, si le contexte expérimental fournit de nombreuses indications (memory-cues) pour le rappel de la réponse opérante, par contre il ne donne aucune indication pour le rappel de la régulation temporelle elle-même. Pour



se souvenir de la régulation temporelle, nos rats ne disposent que d'indications qu'ils ont eux-mêmes générés (self generated - cues) et qui par là-même sont sensibles aux altérations causées par des agents amnésiants. Nous sommes aussi parvenus à montrer que cette amnésie induite par l'hypoxie était réversible, il suffit pour cela de laisser aux rats quelques séances, pour qu'ils retrouvent une performance comparable à celle qu'ils avaient auparavant. Il est intéressant de souligner ici que les perturbations engendrées par l'hypoxie dans le présent travail sont comparables à celles que l'on retrouve chez des rats âgés de 26 mois lors d'un apprentissage similaire (Campbell et Haroutunian, 1981), ce qui constitue un argument important en faveur de l'hypoxie comme modèle du vieillissement cérébral.

Nous avons voulu dans la suite de nos expériences éprouver la valeur de ce modèle en l'utilisant pour tester le piracetam, une substance renommée pour ses effets bénéfiques sur les fonctions cognitives altérées. Dans ce but, nous avons administré ce produit avant chaque séance suivie d'hypoxie.

Les résultats de cette expérience permettent en partie de confirmer l'hypothèse selon laquelle le piracetam est à même de protéger les processus mnésiques envers les altérations induites par l'hypoxie. Cette protection n'est que partielle dans la mesure où elle semblait décroître au fur et à mesure que les séances d'hypoxie étaient répétées, tandis que les effets délétères de celle-ci s'accroissaient. Cependant, même si cette protection est incomplète, elle permet aux sujets qui ont reçu le piracetam de retrouver plus vite que les autres une performance de bonne qualité. Ceci illustre bien le fait que les processus mnésiques des rats traités au piracetam ont été moins affectés par l'hypoxie.

Notre travail s'inscrit dans des limites que nous voudrions dépasser. Il nous semblerait en effet intéressant d'étudier l'impact qu'a l'hypoxie sur des programmes de régulation temporelle encore plus complexes que le FI 60, soit en augmentant l'intervalle de temps minimum entre 2 renforcements, soit en utilisant un programme de type DRL (Differential Reinforcement of Low Rates) pour lequel les animaux ne doivent émettre aucune réponse durant un intervalle de temps précis à estimer, sous peine de retarder d'autant le moment où le renforcement devient disponible. En plus de la régulation temporelle, ce programme exige une sérieuse inhibition comportementale.

Il serait également intéressant de placer dans l'environnement expérimental une indication visuelle ou auditive (horloge externe) sur laquelle les rats pourraient se baser pour réguler leurs réponses. Cela permettrait de préciser l'importance de l'action de l'hypoxie sur les processus de retrieval. En effet, selon cette explication, l'hypoxie ne devrait



plus perturber la régulation temporelle puisque les rats auraient à leur disposition des données aides-mémoires ("memory-cues").

Ce travail se veut une modeste contribution à l'étude du vieillissement cérébral. Il s'inscrit dans une approche scientifique globale et pluridisciplinaire qui devrait permettre dans l'avenir de préciser l'importance de l'hypoxie en tant que facteur étiologique du vieillissement cérébral, d'en appréhender les symptômes ainsi que les possibilités de traitement.



**BIBLIOGRAPHIE.**



- Anderson J.E. and Robichaud R.C. (1975) : Retrograde amnesia induced by hypoxia and electroconvulsive shock in two rat strains. Physiology and Behavior, **14** : 81-84.
- Alybaev A.M., Bobkov Yu.G. and Losev A.S. (1987) : Role of cholinergic systems in the recovery period after acute hypobaric anoxia. Byulletin Experimental noi Biologii i Meditsiny, **104** (10) : 466-469.
- Amphoux G., Bonnaure C., Norlock B. and Sagnes J. (1971) : Etude préliminaire de l'action de l'UCB 6215 sur les troubles de la conscience des traumatismes crâniens et des accidents vasculaires cérébraux. Comptes rendus de Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue française, 69ème session, Caen, 5-10 juillet 1971.
- Archer J. (1973) : Tests for emotionality in rats and mice. Animal Behavior **21** : 209-235.
- Arenberg D. and Roberston Tchabo E.A (1977) : Learning and aging. In : Handbook of the Psychological Aging, Birren J.E. and Schaie K.W. (Ed.) Van Nostrand Reinhold, New York, pp 421-449.
- Atkinson R.C. and Shiffrin R.M. (1968) : Human memory : a proposed system and its central processes, in : Spence K.Q. and Spence J.T. (Eds.): The Psychology of Learning and Motivation. Vol 2, Academic Press, New York.
- Bachelard H.S., Lewis L.D., Ponten U. and Siesjo B.R. (1974) : Mechanisms activating glycolis in the brain in arterial hypoxia. Journal of Neurochemistry, **22** : 395-401.
- Baldwin B.A. and Soltysik S.S. (1965) : Acquisition of classical conditioned defensive responses in goats subjected to cerebral ischemia. Nature, **206** : 1011-1013
- Baldwin B.A. and Soltysik S.S. (1966) : The effect of cerebral ischemia, resulting in loss of EEG on the acquisition of conditioned reflexes in goats. Brain Research, **2** : 71-84.
- Baldwin B.A. and Soltysik S.S. (1969) : The effect of cerebral ischemia or intracarotid injection of methohexitone on short term memory in goats. Brain Research, **16** : 105-120.
- Barret R.J. and Ray O.S. (1970) : Behavior in the open field, Lashley III



- maze, shuttle-box, and Sidman avoidance as a function of strain, sex and age. Devl Psychol. **3** : 73-77.
- Bartus R.T. and Johnson H.R. (1976) : Short term memory in the rhesus monkey : disruption from the anticholinergic scopolamine. Biochem. Behavior. **5** : 39-46.
- Bartus R.T., Fleming D.L. and Johnson H.R. (1978) : Aging in the rhesus monkey : debilitating effects on short term memory. Journal of Gerontology **33** : 858-871
- Bartus R.T., Dean R.L., Goas J.A. and Lippa A.S. (1980) : Age-related changes in passive avoidance retention: modulation with dietary choline. Science, **209** : 301-303.
- Bartus R.T., Dean R.L., Sherman K.A., Friedman E. and Beer B. (1981) : Profound effects of combine choline and piracetam on memory enhancement and cholinergic function in aged rats. Neurobiology of aging, **2** : 105-111.
- Bedford P.D. (1955) : Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. Lancet **2** : 259.
- Benowitz L. and Magnus J.G. (1973) : Memory storage processes following one-trial aversive conditioning in the chick. Behavioral Biology, **8** : 367-380.
- Berntman L. and Siesjö B.K. (1987) : Cerebral metabolic and circulatory changes induced by hypoxia in starved rats. Journal of Neurochemistry **31** : 1265-1276.
- Binder S. (1974) : Die wirkung des nootropikums piracetam auf die kortikale leistungsfähigkeit chronischer alkoholiker. Munch Med. Wochenschr., **116** (48) : 2127-2130.
- Boismare F., Le Poncin M., Lefrançois J. and Marchand J.C. (1977) : Biochemical and behavioral disturbances induced by hypoxic hypoxia in rats. Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum. **56**, suppl. 64 : 354-355.
- Bohdanecky Z. and Jarvik M.E. (1967) : Impairment of one-trial passive avoidance learning in mice by scopolamine, scopolamine methylbromide and physostigmine. Int. J. Neuropharmacol. **6** : 217-222.
- Brennan M.J., Allen D., Aleman D., Azmitia E.C. and Quatrain D. (1984) :



Age differences in within session habituation of exploratory behavior : effects of stimulus complexity. Behavioral and Neural Biology, **42** : 61-72.

Broadbent D.E. (1984) The Maltese Cross : a new simplistic model for memory. Behav. Brain Sci. **7** : 55-94.

Brown R., Davis J.N. and Carlsson A. (1973) : Dopa reversal of hypoxia-induced disruption of the conditioned avoidance response. Journal of Pharmacy and Pharmacology, **25** : 412-414.

Buresova O., Bures J., Bohdanecky Z. and Weiss T. (1964) : Effect of atropine on learning, extinction, retention and retrieval in rats. Psychopharmacology **5** : 255-263.

Campbell B.A. and Haroutunian V. (1981) : Effects of age on Long-term memory : retention of fixed interval responding. Journal of Gerontology, **36** (3) : 338-341.

Carr W.S., Yee L., Gable D. and Marascio E. (1976) : Olfactory recognition of conspecifics by domestic Norway rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology, **90** (9) : 821-828.

Cherkin A. (1971) : Retrograde amnesia : impaired memory consolidation or impaired retrieval? Commun. Behav. Biol., **5** : 183-190.

D'Andrea J.A. and Kesner R.P. (1973) : The effects of ECS and hypoxia on information retrieval. Physiology and Behavior, **11** : 747-752.

Dantzer R., Bluthé R.M., Koob G.F. and Le Moal M. (1987) : Modulation of social memory in male rats by neurohypophyseal peptides. Psychopharmacology sous presse.

David-Remacle M. (1973) : Attenuation of anoxia-induced retrograde amnesia in rats by a pretraining placebo injection. Physiology and Behavior, **10** : 693-696.

Davies P. and Verth A.H. (1978) : Regional distribution of muscarinic acetylcholine receptor in normal and Alzheimer' type dementia brain. Brain Research, **138** (2) : 385-392.

Davis J.N., Giron L.T., Stanton and Maury W. (1979) : The effects of hypoxia on brain neurotransmitters systems. Advances in Neurology, **26** : 219-223.



- Delacour J. (1987) : Apprentissage et Mémoire : Une Approche Neurobiologique. Edition Masson, Paris, New York.
- Denisenko P.P.(1980) : The role of cholinergic systems in regulatory processes. Moscow.
- Deutsch J.A. (1971) : The cholinergic synapse and the site of memory. Science, **174** : 788-794.
- Dimond S.J. and Brouwers E.Y.M. (1976) : Increase in the power of human memory in normal man through the use of drugs. Psychopharmacologia, **49** (3) : 307-309.
- Dolivo M. (1974) : Metabolism of mammalian sympathetic ganglia. Federation Proceedings, **33** : 1043-1048.
- Dora E. and Kovach A.G.B. (1987) : Role of hypoxia and acetylcholine in the regulation of cerebral blood flow. Advances in Experimental Medicine and Biology, **215** : 237-248.
- Drachman D.A. and Leavitt J. (1974) : Human memory and the cholinergic system. Archives of Neurology, **30** : 113-121.
- Drachman D.A. (1977) : Memory and cognitive function in man : does the cholinergic system have a specific role? Neurology, **27** : 783-790.
- Ezzat D.H., Ibraheem M.M. and Makhawy B. (1985) : The effect of Piracetam on ECT-induced memory disturbances. British Journal of Psychiatry, **147** : 720-721.
- Ferrey G. and Bouttier D. (1972) : Etude contrôlée du traitement de cinquante cas de syndromes céphaliques subjectifs post-traumatiques. Thérapeutique (Semaine de Hôpitaux), **48** (2) : 143-152.
- File S.E. and Hyde J.R.G. (1979) : Evidence that piracetam has an anxiolytic action. Journal of Affective Disorders, **1** : 227-235.
- Fischer C.M. and Adams R. (1964) : Transient global amnesia. Acta Neurologica Scandinavica, **40** (Suppl.9) : 7-83.
- Flohr H. (1979) : Hypoxia-induced retrograde amnesia. in International Brain Research Organization Monograph Series. Vol 4 : Brain Mechanisms in memory and learning, 277-291, Brazier M.A.B. (Ed.), Raven Press, New York.



- Flohr H., Hölscher H., Trockel C. and Mielke M. (1976) : Effect of hypercapnia on hypoxia-induced retrograde amnesia. Arzneimittelforschung (Drug Research), **26** (6) : 1243-1244.
- Freeman G.B., Nielsen P. and Gibson G.E. (1986) : Monoamine neurotransmitter metabolism and locomotor activity during chemical hypoxia. Journal of Neurochemistry, **46** (3) : 733-738.
- Furchgott R.F. and Zawadzki J.V. (1980) : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature, **288** : 273.
- Furchgott R.F. (1983) : Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. Circulation Research, **53** : 557.
- Galluscio E.H. and Grant A.V. (1970) : Hypoxia and retrograde amnesia. Psychonomic Science, **18** (1) : 17-18.
- Gibson G.E., Jope R. and Blass J.P. (1975) : Reduced synthesis of acetylcholine accompanying impaired oxidation of pyruvic acid in rat brain minces. Biochemical Journal, **148** : 17-23.
- Gibson G.E. and Blass J.P. (1976) : Impaired synthesis of acetylcholine in brain accompanying mild hypoxia and hypoglycemia., Journal of Neurochemistry, **27** : 37-42.
- Gibson G.E. and Duffy T.E. (1981) : Impaired synthesis of acetylcholine by mild hypoxic hypoxia and nitrous oxide. Journal of Neurochemistry, **36** : 28-33.
- Gibson G.E., Peterson C. and Sansone J. (1981a) : Neurotransmitter and carbohydrate metabolism during aging and mild hypoxia. Neurobiology of Aging, **2** : 165-172.
- Gibson G.E., Peterson C. and Sansone J. (1981b) : Decrease in amino acid and acetylcholine metabolism during hypoxia. Journal of Neurochemistry, **37** (1) : 192-201.
- Gibson G.E. and Peterson C. (1982) : Decreases in the release of acetylcholine in vitro with low oxygen. Biochem. Pharmacol. **31** : 111-115.
- Gipp A.S., Pelhan R.W., Beer B., Critchett D.J., Dean R.L. and Bartus R.T. (1980) : Brains Cholinergic dysfunction and memory in aged rats. Neurobiology of Aging, **1** : 13-19.



- Giurgea C., Lefevre D., Lescrenier C. and David-Remacle M. (1971) : Pharmacological protection against hypoxia induced amnesia. Psychopharmacologia, **20** : 160-168.
- Giurgea C. (1972) : Vers une pharmacologie de l'activité intégrative du cerveau : tentative du concept nootrope en psychopharmacologie. Extraits des "Actualités Pharmacologiques", 25<sup>ème</sup> série, Masson et C<sup>ie</sup> (Ed.), pp 117-176.
- Giurgea C. and Mouravieff-Lesuisse F. (1972) : Effet facilitateur du Piracetam sur un apprentissage répétitif chez le rat. Journal de Pharmacologie, **3** (1) : 17-30.
- Giurgea C. (1976) : Piracetam : nootropic pharmacology of neurointegrative activity. Current Developments in Psychopharmacology, **3** : 221-273.
- Giurgea C. and Salama M. (1977) : Nootropic drugs. Progress in Neuro-Psychopharmacology, **1** : 235-247.
- Giurgea C., Greindl M.G. and Preat S. (1978) : Pharmacological reactivity of a new memory test in the rat in relation to major and minor tranquillizers. In : 11th C.I.N.P. Congress Vienna, July 9-14, Vienna, Interconvention, p 248.
- Giurgea C. (1982) : Approches expérimentales de la géro-psychopharmacologie comportementale. (1<sup>ère</sup> partie). Revue des Questions Scientifiques, **153** (2) : 197-219.
- Giurgea C. (1982) : Approches expérimentales de la géro-psychopharmacologie comportementale (2<sup>ème</sup> partie). Revue des Questions scientifiques, **153** (3) 367-395.
- Giurgea C., Greindl M.G. and Preat S. (1983) : Nootropic drugs and aging. Acta Psychiatrica Belgica, **83** : 349-358.
- Giurgea C. (1985) : Bases Théoriques et Expérimentales de la Psychopharmacologie, Cours et Documents de la Faculté de Psychologie et des Sciences de l'Education, U.C.L., CIACO Editeur.
- Giurgea C. (1986) : Le concept nootrope et l'originalité pharmacologique du piracetam. Essentielle, **1** : 3-18.
- Gleitman H. and Bernheim J.W. (1963) : Retention of a fixed-interval performance in rats. Journal of Comparative and Physiological



Psychology, **56** : 839-841.

Gleitman H., Syeinman F. and Bernheim J.W. (1965) : Effect of prior interference upon retention of fixed-interval performance in rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology, **59** : 461-462.

Glick S.D. and Zimmerberg B. (1972) : Amnesic effects of scopolamine. Behavioral Biology, **7** : 245-254.

Gold P.E. and King R.A. (1974) : Retrograde amnesia : storage failure versus retrieval failure. Psychological Review, **81** (5) : 465-469.

Goodnick P. and Gershon S. (1984) : Chemotherapy of cognitive disorders on geriatric subjects. Journal of Clinical Psychiatry, **45** : 196-209.

Goodrick C.L. (1968) : Learning, retention and extinction of a complex maze habit for mature-young and senescent wistar albino rats. Journal of Gerontology, **23** : 298-304.

Goodrick C.L. (1969) : Operant responding of non-deprived young and senescent male albino rats. Journal of Genetic Psychology, **114** : 29-40.

Goodrick C.L. (1973) : Maze learning of mature-young and aged rats as a function of distribution of practice. Journal of Experimental Psychology, **98** (2) : 344-349.

Gramatte T., Wustmann C., Schmidt J. and Fischer H.D. (1986) : Effects of nootropic drugs on some behavioural and biochemical changes after early postnatal hypoxia in the rat. Biomedica Biochemica Acta, **45** (8) : 1075-1082.

Greindl M.G. et Preat S. (1971) : Contribution à l'étude des analgésiques par la méthode de Randall et Selitto. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapeutique, **190** (2) : 404-406.

Greindl M.G. and Preat S. (1976) : A new model of active avoidance conditioning adequate for pharmacological studies. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapeutique, **223** : 168-170.

Gukasov V.M., Rasulov M.M., Efuni S.N., Kaplan E.Ya, Smiryagina V.I. and Velikaya M.V. (1987) : Antihypoxic action of piracetam. Byulleten' Eksperimental' noi Biologii i Meditsiny, **103** (6) : 683-685.

Haycock J.W., Gold P.E., Macri J. and McGaugh J.L. (1973) : Noncontingent



footshock "attenuation" of retrograde amnesia : A generalization effect. Physiology and Behavior, **11** : 99-102.

Hamburg M.D. and Fulton D.R. (1972) : Influence of recall on an anticholinesterase induced retrograde amnesia. Physiology and Behavior, **9** : 409-418.

Hayes K.I. (1953) : Anoxia and convulsive amnesia in rats. Journal of Comparative and Physiological Psychology, **46** : 216-217.

Hoff E.C., Grenel R.G. and Fulton J.F. (1945) : Medicine, **24** : 161-217.

Hoffman W.E., Pelligrino D., Miletich D.J. and Albrecht R.F. (1985) : Brain metabolic changes in young vs aged rats during hypoxia. Stroke, **16** (5) : 860-863.

Horton D.L. and Mills C.B. (1984) : Human learning and memory. Annual Review of Psychology, **35** : 361-394.

Ingram D.K., London E.D. and Goodrick C.L. (1981) : Age and neurochemical correlates of radial maze performance in rats. Neurobiology of Aging, **2** : 41-47

Ishikawa K. (1975) : Time requirement for memory consolidation. Nihon University Journal of Medicine, **17** : 19-29.

Jarvik M.E., Gritz E.R., Schneider N.G. (1972) : Drugs and memory disorders in human ageing. Behavioral Biology, **7** : 643-668.

Jarvik L.F. and Cohen D. (1973) : A biobehavioral approach to intellectual changes with aging. in Psychology of Adult Development on Ageing. Eisdorfer C. and Lawton C. (Ed.), Am. Psychol. Assoc., Washington, 220-280.

Kametani H., Osada H. and Inoue K. (1984) : Increased novelty-induced grooming in aged rats : a preliminary observation. Behavioral and Neural Biology, **42** : 73-80.

Kanowski S. (1977) : Senescent brain : current status and implication in neuro-psychopharmacology. in Neuropsychopharmacology. Deniker P. and Ruduoc-Thomas (Ed.), Pergamon Press, Oxford-New York, Vol 1, pp 249-256.

Kesner R.P. and McDonough J.H. Jr. (1970) : Diminished amnestic effect of a second electroconvulsive seizures. Experimental Neurology, **27** :



527-533.

- King R.A. and Glaser R.L. (1970) : Duration of electroshock-induced retrograde amnesia in rats., Physiology and Behaviour, **5** : 335-340.
- Kontos H.A., Wei E.P., Rapner A.J., Rosenblum W.I., Navari R.M. and Papperson J.L. (1978) : Role of tissue hypoxia in local regulation of cerebral microcirculation. American Journal of Physiology, **234** : 582.
- Kruse H. and Kohler H. (1978) : Memory enhancing effects of piracetam in aged rats. Federation Proceedings, **37** (3) : 3548.
- Ledwith F. (1967) : The effects of hypoxia on shuttle avoidance in the rat. Psychon. Sci. **8** : 203-204.
- Lehman H.E. (1975) : Rational pharmacotherapy and geropsychiatry. Communicat at the 10th Intern. Congress on Gerontology, Jerusalem, Israël, June 22-27, abstracts, pp 22-23.
- Lejeune H. and Richelle M. (1985) : Fixed Interval performance in a large sample of rats (n = 113) : interindividual differences. Psychologica Belgica, **XXV-1** : 73-79.
- Lejeune H., Jasselette P., Nagy J. and Peree F. (1986) : Fixed Interval performance in weanling rats : a comparison with adult and senile subjects. Physiology and Behavior, **38** : 337-343.
- Lippa A.S., Critchett D.J., Harrington W., Pelham R., Dean R. and Bartus R.T. (1979) : Neurosci. Abstr. **5** : 8.
- Lippa A.S., Pelham R.W., Beer B., Critchett D.J., Dean R.L. and Bartus R.T. (1980) : Brain cholinergic dysfunction and memory in aged rats". Neurobiology of Aging, **1** : 13-19.
- Lun A., Fischer H.D., Wustmann C.H. Renate P., Renate M., Gross J. and Schmidt J. (1984) : Effects of Piracetam on brain development in newborns rats exposed to hypoxia. Biomedica Biochimica Acta, **43** (6):789-795.
- Maletta G.J. and Pirozolo F.J. (1980) : The Aging Nervous System (Vol. 1), Maletta G.J. and Pirozolo F.J. (Ed.), Praeger Publishers, USA.
- McGauch J.L. (1966) : Time-dependent processes in memory storage. Science, **156** : 408-410.



- McGaugh J.L. and Dawson R.G. (1971) : Modification of memory storage processes. In: Animal Memory, edited by Honig W.K. and Jones P.M.R., pp. 215-242. Academic Press, New York, London.
- McMillan V. (1977) : Cerebral carbohydrate metabolism during acute carbon monoxide intoxication. Brain Research, **12** (2) : 271-286.
- Mehs R.C., Davis K.L., Tinklenberg J.R., Hollister L.E., Yesavage J.M. and Kopell B.S. (1979) : Choline chloride treatment of memory deficits in the elderly. American Journal of Psychiatry, **136** : 1275-1277.
- Meier-Rug W. (1975) : Experimental pathology and pharmacology in brain research and aging. Life Sciences, **17** : 1627-1636.
- Mercier M. (1988) : Introduction à la Psychologie. Notes de cours, FUNDP.
- Meyer D.R. (1972) : Access to engrams. American Psychologist, **27** : 124-133.
- Miller N.E. and Cohen N.G.D. (1981) : Clinical aspects of Alzheimer's disease and senile dementia. In : Aging, Volume 15, pp 17-35, Raven Press, New York.
- Miller R., Marlar K. and Silva G. (1977) : Anesthesia for patients aged over ninety years. Journal of Medicine, clinical, experimental and theoretical, **77** : 1421-1425.
- Mindus P., Cronholm B. and Levander S.E. (1976) : Piracetam induced improvement of mental performance. Acta Psychiat Scand, **54** (2) : 150-160.
- Miwa S., Fujiwara M., Inoue M. and Fujiwara M. (1986) : Effects of hypoxia on the activities of noradrenergic and dopaminergic neurons in the rat brain. Journal of Neurochemistry, **47** (1) : 63-69.
- Myslyvecek J. and Hassmannova J. (1973) : Early sensory deprivation treated with piracetam (UCB-Dipha 6215) in young rats. Activ. nerv. sup. (praha), **15** (2) : 151-153.
- Nachmann M. and Meinecke R.O. (1969) : Lack of retrograde amnesia effects of repeated electroconvulsive shock and carbon dioxide treatments. Journal of Comparative and Physiological Psychology, **68** : 631-696.
- Nielson H.C. (1968) : Evidence that electroconvulsive shocks alters memory retrieval rather than memory consolidation. Experimental Neurology,



20 : 3-20.

- Nikolova M., Nikolov R. and Milanova D. (1984) : Anti-hypoxic effect of piracetam and its interaction with prostacyclin. Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology, **6**(7) : 367-371.
- O'Keefe J. and Wadel L. (1979) The Hippocampus as a Cognitive Map. Clarendon Press, Oxford.
- Olton D.S. (1979) : Mazes, maps and memory. American Psychologist, **34** : 583-596.
- Perry E.K., Perry R.H., Gibson P.H., Blessed G. and Tomlinson B.E. (1977) : A cholinergic connection between normal aging and senile dementia in the human hippocampus. Neurosci. Lett., **6** : 85-89.
- Perry E.K., Tomlinson B.E., Blessed G., Bergmann K., Gibson P.H. and Perry R.H. (1978) : Correlation of cholinergic abnormalities with senile plaques and mental test scores in senile dementia. Br. Med. J., **2** : 1457-1459.
- Pirozzolo F.J. and Lawson-Keer (1980) : Neurophysiological assessment of dementia. In : The Aging Nervous System, Praeger Special Studies, Praeger.
- Posner C. and Ziegler D. (1960) : Temporary amnesia as a manifestation of cerebrovascular insufficiency. Transactions of the American Neurological Association, **85** : 221-223.
- Prioux-Guyonneau M., Mocaer-Cretet E., Redjimi-Hafsi H.F. and Jacquot C. (1982) : Changes in brain 5-hydroxytryptamine metabolism induced by hypobaric hypoxic. General Pharmacology, **13** : 251-254.
- Randall L.D. and Selitto J.G. (1957) A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapeutique, **111** : 409-419.
- Reisine T.D., Yamamura H.I., Bird E.D., Spokes E. and Enna S.J. (1978) : Pre- and post-synaptic neurochemical alterations in Alzheimer's disease. Brain Research, **159** : 477-481.
- Remacle J. (1984) : Le vieillissement cellulaire. Notes de cours, FUNDP.
- Richard J., Constantinidis J., Bouras C. (1988) : La maladie d'Alzheimer. Nodules P.U.F.



- Richelle M. (1973) : Le Conditionnement Opérant. Editions Delachaux et Niestlé, (2ème édition).
- Richelle M. and Lejeune H. (1980) : Time in Animal Behaviour. Oxford : Pergamon Press
- Rosenzweig M.R. (1970) : Evidence for anatomical and chemical changes in the brain during primary learning. in Biology of Memory. Priam K.M. and Broadbent D.E. (Ed.), Academic Press, New York.
- Russel K.H., Hagenmeyer-Houser S.H. and Sanberg P.R. (1987) : Haloperidol-induced emotional defecation : a possible model for neuroleptic anxiety syndrome. Psychopharmacology, **91** : 45-49.
- Sanberg P.R. (1980) : Haloperidol-induced catalepsy is mediated by post-synaptic dopamine receptors. Nature, **284** : 472-473.
- Sara S.J. and Lefèvre D. (1972) : Hypoxia-induced amnesia in one-trial learning and pharmacological protection by piracetam. Psychopharmacologia, **25** : 32-40.
- Sara S.J. (1973) : Recovery from hypoxia and ECS-induced amnesia after a single exposure to training to training environment. Physiology and Behavior, **10** : 85-89.
- Sara S.J. and Lefevre D. (1973) : Reexamination of role of familiarization in retrograde amnesia in the rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology, **84** : 361-364.
- Sara S.J. (1974) : Delayed development of amnesic behavior after hypoxia. Physiology and Behavior, **13** : 693-696.
- Sara S.J. and Remacle M.D. (1974) : Recovery from electroconvulsive shock-induced amnesia by exposure to the training environment : pharmacological enhancement by Piracetam. Psychopharmacologia, **36** : 59-66.
- Sara S.J. (1980) : Memory retrieval deficits : alleviation by Etiracetam, a nootropic drug. Psychopharmacology, **68** : 235-241.
- Saunders D.R., Paolino R.M., Bousquet W.F. and Miya T.S. (1974) : Age-related responsiveness of the rat to drugs affecting the central nervous system. Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine, **147** : 593-595.



- Sawyer T.F., Hengehold A.K. and Perez W.A. (1984) : Chemosensory and hormonal mediation of social memory in male rats. Behavioral Neurosciences, **98** : 908-913.
- Schindler U., Rush D.K. and Fielding S. (1984) : Nootropic drugs : animal models for studying effects on cognition. Drug Development Research, **4** : 567-576.
- Scremin A.M.E., Scremin O.U., Brechner D. (1980) : Survival under hypoxia : age dependence and effect of cholinergic drug. Stroke, **11** (5) : 548-552.
- Shallice T. and Warrington E.K. (1970) Independent functioning of verbal memory stores : a neuropsychological study. Quarterly Journal of Experimental Psychology, **22** : 261-273.
- Shuttleworth E.C. and Wise G.R. (1973) : Transient global amnesia due to arterial embolism. Archives of Neurology, **29** : 340-341.
- Skinner B.F. (1938) : The Behavior of Organisms. Appleton Century Crofts, New York.
- Soffié M., Bronchart M. and Lebailly B. (1986) : Scopolamine-induced deficits in acquisition of a complex spatial learning. Physiology and Behavior, **37** : 79-84.
- Soffié M. (1987) : Approche animale des modifications comportementales liées au vieillissement. Bulletin de la Classe des Sciences, 5ème série, Tome LXXIII : 14-32.
- Soumireu-Mourat B. (1980) : Neurobiologie de la mémoire du sujet vieillissant. In : Le cerveau Agé. Symposium Int. Labor. Dausse, Bordeaux, pp 79-100.
- Spear N.E. (1978) : The Processing of Memories : Forgetting and Retention. Erlbaum, Hillsdale. Traduction française par B. Deweer : L'Evolution des Souvenirs : Oubli et Mémoire. (1980), Medsi, Paris.
- Spencer D.E. and Lal H. (1983) : Effects of anticholinergic drugs on learning and memory. Drug Development Research, **3** : 489-502.
- Stanes M.D., Brown C.P. and Singer G. (1976) : Effect of physostigmine on Y-maze discrimination retention in the rat. Psychopharmacologia, **46** : 269-276.



- Strehler B.L. (1976) : Introduction : aging and the human brain. in Neurobiology of Aging. Terry R.D. and Gershon S. (Ed.), Raven Press, New York, vol 2 : 1-18.
- Strong R., Hicks P., Hsu P., Bartus R.T. and Enna S.J. (1980) : Age-related alternations in the rodent brain cholinergic system and behavior. Neurobiology of Aging, 1 : 59-63.
- Suzuki S., Auguerinas G. and Black A.H. (1980) : Stimulus-control of spatial behavior on the eight arm maze in rats. Learn. Motiv., 11 : 1-18.
- Thinès G. et Lempereur A. (1984) : Dictionnaire Générale des Sciences Humaines. CIACO Editeur.
- Thompson R. and Pruyer R.S. (1953) : Anoxia and convulsive amnesia in rats. Journal of Comp. and Physiol. Behav., 19 : 99-102.
- Thompson R. and Pruyer R.S. (1956) : The effects of anoxia on the retention of a discrimination habit. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 49 : 297-300.
- Thompson R. (1957) : The comparative effects of ECS and anoxia on memory. J. Comp. Physiol. Psychol., 50 : 397-400.
- Thor D.H. and Holloway W.R. (1982) : Social memory of the male laboratory rat. Journal of Comparative and Physiological Psychology, 96 (6) : 1000-1006.
- Timiras P.S. and Vernadakis A. (1972) : Structural, biochemical and functional aging of the nervous system. In : Developmental Physiology and Aging. Timiras P.S. and Vernadakis A. (Ed.), New York, Mac Millan, pp 502-526.
- Tower D.B. and Elliot K.B. (1951) : Fedn. Proc. Fedn. Am. Socs. Exp. Biol., McGraw-Hill, New-York. 10 : 260
- Tucek S. and Cheng S.C. (1974) : Provenance of the acetyl group of acetylcholine and compartmentation of acetyl-CoA and Krebs cycle intermediates in the brain in vivo. Journal of Neurochemistry, 22 : 893-914.
- Turon R., Florence J. and Prat R. (1971) : Perspectives thérapeutiques de l'UCB 6215 piracetam dans les états de détresses cérébrales aiguës, les séquelles de traumatismes crâniens et leurs altérations électro-



encéphalographiques. Compte rendus du Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue française, 69ème session, Caen, 5-10 juillet 1971.

Van Vyve-Genette A., Gohy J.M. and Feytmans E. (1986) : Statistique Elémentaire en Sciences Bio-Médicales. Apprentissage par la Micro-Informatique. De Boeck Université.

Voronina T.A., Garibova T.L., Khromova I.V. and Tilekeyeva U.M. (1987) : Dissociation of anti-amnesic and antihypoxic effects of nootropic and antihypoxic drugs. Pharmakologiya i Toksikologiya, **3** : 21-24.

Wallace J.E., Krauter E.E. and Campbell B.A. (1980) : Animals models of declining memory in the aged : short-term and spatial memory in the aged rats. Journal of Gerontology, **35** (3) : 355-363.

Weintgartner H., Sitaram N. and Gillin C. (1979) : The role of the cholinergic nervous system in memory consolidation. Bulletin of the Psychonomic Society, **13** (1) : 9-11.

Winn R.H., Rubio G.R. and Berne R.M. (1981) : The role of adenosine in the regulation of cerebral blood flow. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, **1** : 239.

Wolthuis D.L. (1971) : Experiments with UCB-6215, a drug which enhances acquisition in rats : its effects compared with those of metamphetamine. European Journal of Pharmacology, **16** : 283-297.

Wurtman R.J., Magil S.G. and Reiwstein D.K. (1981) : Piracetam diminishes hippocampal acetylcholine levels in rats. Life Science, **28** : 1091-1093.

Yamada K., Inoue T., Tanaka M. and Furukawa T. (1985) : Prolongation of latencies for passive avoidance responses in rats treated with Aniracetam or Piracetam. Pharmacology, Biochemistry and Behavior, **22** : 645-648.

Yatsu F.M., Lee L.W. and Liao C.L. (1975) : Energy metabolism during brain ischemia : stability during reversible and irreversible damage. Stroke, **6** (6) : 678-683.

Référence supplémentaire :

Fry W., Kelleher R.T., Cook L. (1960) : A mathematical index of performance on fixed-interval schedules of reinforcement. Journal of Experimental Analysis of Behavior, **3** : 193-199.



**ANNEXES.**



*A MATHEMATICAL INDEX OF PERFORMANCE ON  
FIXED-INTERVAL SCHEDULES OF REINFORCEMENT*

WILLIAM FRY, ROGER T. KELLEHER,  
and LEONARD COOK

SMITH, KLINE & FRENCH LABORATORIES

On fixed-interval schedules of reinforcement, subjects are reinforced for the first response which occurs after a fixed time interval has elapsed. Responses occurring before the interval has elapsed are recorded, but have no specified consequences. Fixed-interval schedules produce characteristic response patterns. A period without responses (initial pause) occurs at the start of each interval, and is followed by accelerated responding which reaches a constant high rate that is maintained until reinforcement. The present paper reports the development of a mathematical index for describing characteristics of fixed-interval curves. Examples from behavioral and pharmacological studies will illustrate applications of this index.

DERIVATION OF THE INDEX OF CURVATURE<sup>1</sup>

A cumulative-response record drawn to approximate the performance of a pigeon trained on a 10-minute, fixed-interval schedule (FI 10) is presented in Fig. 1.

If the response rate were constant throughout the interval, the cumulative-response record could be completely described by the straight line  $OY$ . However, the actual cumulative record departs from a straight line. Insofar as we can indicate the *extent* and the *direction* of this departure from a straight line, we indicate the curve characteristic of the cumulative record.

The *extent* to which the cumulative record departs from a straight line can be determined by comparing the area under the cumulative record with the area under the straight line. That is, the difference between the area of the triangle  $OXY$  and the area of the figure  $Oa'b'c'YX$  can be used to indicate the curvature of the cumulative record. Although it is simple to compute the area of  $OXY$ , certain assumptions are required to compute the area of  $Oa'b'c'YX$ .

The 10-minute fixed interval shown in Fig. 1 has been subdivided into four equal time intervals ( $Oa$ ,  $ab$ ,  $bc$ , and  $cX$ ). Perpendiculars constructed from the base at each of these points form the lines  $aa'$ ,  $b'b'$ , and  $cc'$ . The points at which these perpendicular lines intersect the cumulative curve could be connected by straight lines of different slopes ( $Oa'$ ,  $a'b'$ ,  $b'c'$ , and  $c'Y$ ). Inspection of Fig. 1 indicates that the sum of the areas under these straight lines would closely approximate the area under the cumulative record. If the total area under the straight lines is subtracted from the area of the triangle  $OXY$ , the remaining area (enclosed by  $OYc'b'a'$ ) is related to the amount of curvature of the cumulative record.

An index including the direction of curvature can be computed by subtracting the area under the cumulative curve ( $Oa'b'c'YX$ ) from the area of the triangle ( $OXY$ ), and dividing the remaining area ( $OYc'b'a'$ ) by the area of the triangle ( $OXY$ ). Any neg-

<sup>1</sup>The authors are indebted to Dr. S. M. Free, Jr., for his suggestions concerning the mathematical rationale for the index of curvature.



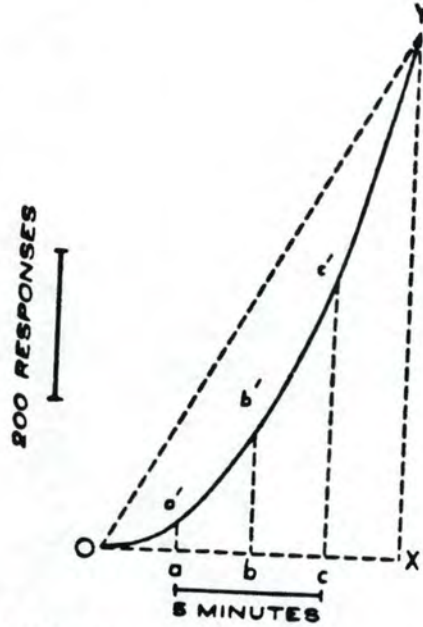


Figure 1. Cumulative-response record drawn to illustrate geometrically the assumptions underlying the index of curvature.

atively accelerated curve will produce a negative index, and any positively accelerated curve will produce a positive index.

In mathematical terms, hypothetical responses along the straight line  $OY$  or actual responses along the cumulative curve  $Oa'b'c'Y$  are a function of time. These functional relationships are represented by the equation  $R = g(t)$  for the line  $OY$  and by the equation  $R = f(t)$  for the cumulative curve ( $R = \text{responses}$ ;  $t = \text{time}$ ;  $g, f = \text{different functions within the same coordinate system}$ ). The area ( $A$ ) under the line  $OY$  can be represented by:<sup>2</sup>

$$A = \int_0^T g(t) dt$$

The area ( $A'$ ) under the cumulative curve  $Oa'b'c'Y$  can be represented by:

$$A' = \int_0^T f(t) dt$$

<sup>2</sup>The assumption is that the limit of the sums as  $n$  is increased and the numbers  $\Delta t_1, \dots, \Delta t_n$  approach zero is, by definition, the definite integral; therefore,

$$\begin{aligned} \int_0^T f(t) dt &= \lim_{\substack{n \rightarrow \infty \\ \Delta t_i \rightarrow 0}} \sum_{i=1}^n f(t_i^*) \Delta t_i \\ &\quad t_{i-1} \leq t_i^* \leq t_{i+1} \end{aligned}$$



## MATHEMATICAL INDEX

195

The index of curvature ( $I$ ) is defined as:

$$I = \frac{A - A'}{A}$$

Thus,

$$I = \frac{\int_0^T g(t) dt - \int_0^T f(t) dt}{\int_0^T g(t) dt}$$

A geometrical interpretation of the integral can be made in terms of the area under the curve. Actually, the area is defined as being equal to the limit. The geometrical computations for obtaining the index of curvatures for the curve shown in Fig. 1 are as follows:

- 1) Area of  $Oa'a = \left(\frac{aa'}{2}\right) \Delta t$
- 2) Area of  $aa'b'b = \left(\frac{aa' + bb'}{2}\right) \Delta t$
- 3) Area of  $bb'c'c = \left(\frac{bb' + cc'}{2}\right) \Delta t$
- 4) Area of  $cc'YX = \left(\frac{cc' + XY}{2}\right) \Delta t$
- 5) Area of  $OXY = \left(\frac{XY}{2}\right) 4 \Delta t$

When these values are substituted in the formula for the index of curvature ( $I$ ), it can be modified as follows:

$$I = \frac{A - A'}{A} = \frac{\left[\left(\frac{XY}{2}\right) 4 \Delta t\right] - \left[\left(\frac{aa'}{2}\right) \Delta t + \left(\frac{aa' + bb'}{2}\right) \Delta t + \left(\frac{bb' + cc'}{2}\right) \Delta t + \left(\frac{cc' + XY}{2}\right) \Delta t\right]}{\left[\left(\frac{XY}{2}\right) 4 \Delta t\right]}$$

$$= \frac{3XY - 2cc' - 2bb' - 2aa'}{4XY}$$

Since  $XY$  = total responses ( $R_4$ ),  $aa'$  = responses in the first time interval ( $R_1$ ),  $bb'$  = responses in the first two time intervals ( $R_2$ ), and  $cc'$  = responses in the first three time intervals ( $R_3$ ), the equation may be rewritten as:

$$I = \frac{3R_4 - 2(R_1 + R_2 + R_3)}{4R_4}$$

This may be expressed in a general formula for dividing the total fixed interval into any number of subdivisions ( $n$ ) as follows:



$$I = \frac{(n-1)R_n - 2(R_{n-1} + R_{n-2} + \dots + R_1)}{nR_n} = \frac{(n-1)R_n - 2\sum_{i=1}^{n-1} R_i}{nR_n}$$

The minimum and maximum values that the index can reach with different numbers of subdivisions can be determined by assuming that all responses fall in the first or last subdivision, respectively. That is, when all responses fall in the last time interval ( $\Delta t_n$ ) and are recorded as  $R_n$ :

$$I = \frac{(n-1)R_n}{nR_n}$$

thus,

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{n-1}{n} = 1$$

or, when all responses fall in the first time interval ( $\Delta t_1$ ) they are thus recorded as  $R_1 = R_2 = \dots = R_n$ .

and:

$$I = \frac{(n-1)R_n - 2(n-1)R_n}{nR_n} = \frac{-(n-1)R_n}{nR_n}$$

thus,

$$\lim_{n \rightarrow \infty} \frac{-(n-1)}{n} = -1$$

A constant rate of response gives  $I = 0$ . One can readily determine the maximum *absolute* values for any fixed number of time intervals. For example when  $i = 4$ ,  $|I|_{\max} = 0.750$ ; when  $i = 10$ ,  $|I|_{\max} = 0.900$ .

The index of curvature has many theoretical advantages; however, its ultimate worth will depend upon its empirical utility. In the following section, we will present some representative experimental applications of the index.

#### APPLICATIONS OF THE INDEX OF CURVATURE

A variety of actual fixed-interval segments are presented in Fig. 2 to indicate the index values that are associated with various types of curves. In all the examples that follow, we will use four subdivisions ( $n = 4$ ) of the fixed interval.

The index of curvature is not appropriate for some types of fixed-interval records that occur occasionally. The curve at the lower right of Fig. 2 is characterized by positive acceleration followed by negative acceleration; however, the index is *near zero*. This curve was obtained following the oral administration of 200 micrograms per kilogram of LSD 25. Similar curves are infrequent under control conditions. The index is misleading when applied to fixed intervals in which only a few responses are emitted. This is a difficulty which occurs frequently; misleading indices can be avoided by rapid inspection of the cumulative records before applying the index.

The index provides a concise and accurate method for showing the development of fixed-interval curvature after a brief experimental history on continuous reinforcement or fixed-ratio schedules. For example, Fig. 3 shows development of performance of a squirrel monkey on the FI 10 component of a multiple 10-minute fixed-interval, 30-response fixed-ratio



MATHEMATICAL INDEX

197

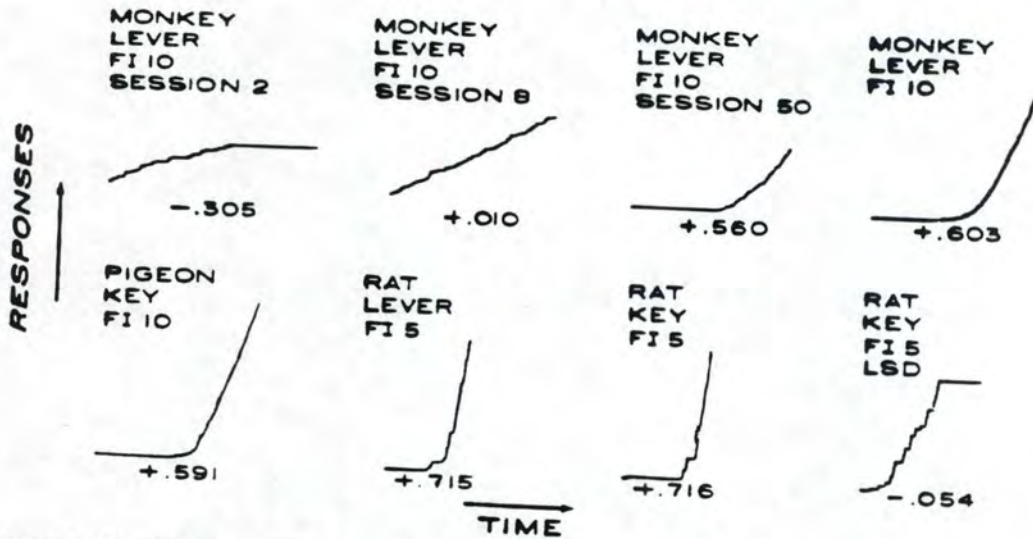


Figure 2. Representative cumulative-response records illustrating the types of curves that are associated with different values of the index of curvature. The index value is shown below each curve. The species, manipulandum, schedule, and other relevant information are indicated above each curve.

schedule in which 2.5-minute "time outs" follow each reinforcement. Average response rates and average indices of curvature selected from the first 120 sessions are indicated. Twelve 10-minute, fixed-interval components occurred in each session. After the 10th session, aver-

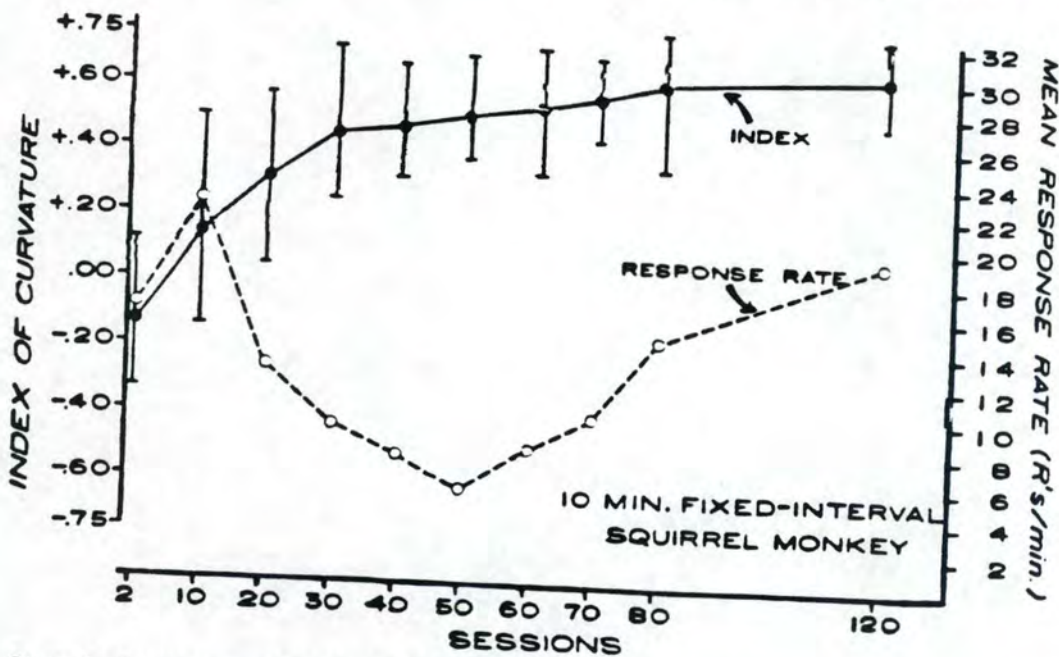


Figure 3. Average response rate (dashed line) and average index of curvature (solid line) in sessions selected to show the development of performance on FI 10. The range of the index of curvature for each session is indicated by the vertical lines.



age response rates continually decreased until Session 50, and then continually increased to their initial level in Session 120. On the other hand, the mean values of the index of curvature increased to an asymptotic value; changes were not large after Session 30. Also, the variability of the index, as indicated by the range, remained low after Session 30. The index of curvature provides a new means of assessing the development of FI performance.

The index is also useful for indicating the effects of a range of doses of a drug upon FI curvature. Chlorpromazine has inconsistent effects upon the response rates of pigeons on the FI 10 component of a multiple FI 10 FR 30 with 2.5-minute "time outs" following each reinforcement. Although response rates vary, chlorpromazine has consistent effects upon the curvature in the FI 10 component. A representative result is presented in Fig. 4. The results indicate that chlorpromazine tends to eliminate the curvature in the FI components; that is, the birds respond at a relatively constant rate throughout each interval.

The index of curvature has several advantages. First, it is easy to compute, since the time intervals at which responses are to be recorded can be determined in advance. Second, it is easily understood, since variations in curvature from negative to positive are correlated with indices which vary correspondingly. Finally, our experimental findings indicate that the index of curvature is very reliable.

Other techniques are available for the analysis of fixed-interval performance, for example, the *quarter life* (Herrnstein & Morse, 1957). The relative merits of these techniques of fixed-interval analysis must be determined by further research.

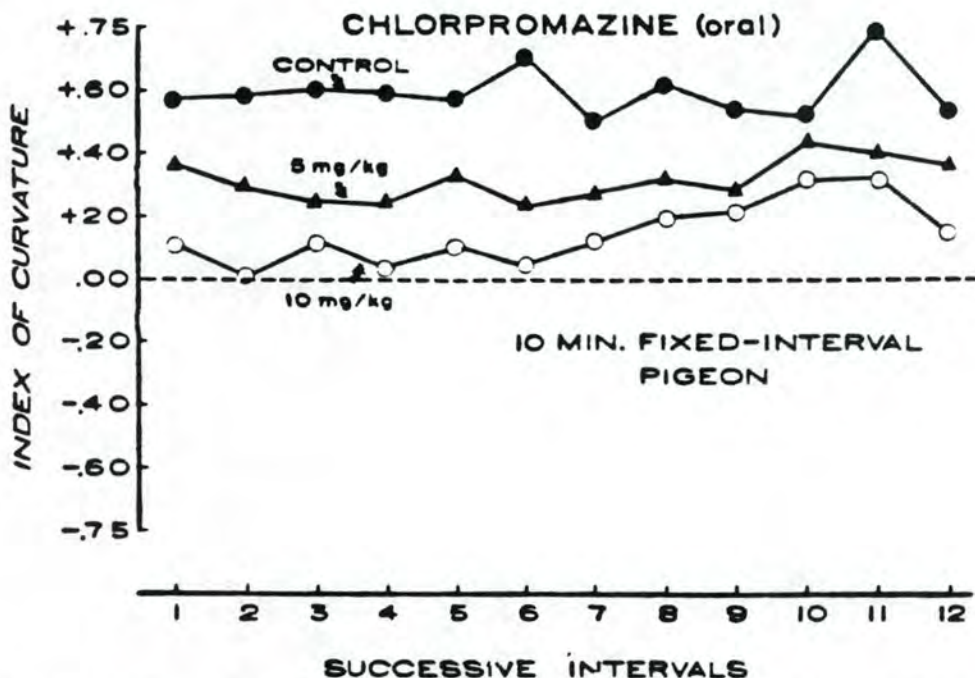


Figure 4. The effects of chlorpromazine on the index of curvature of a pigeon on FI 10. Twelve successive intervals are shown for each dose of drug. Chlorpromazine was orally administered 1 hour before the start of the first interval.



## MATHEMATICAL INDEX

199

## SUMMARY

A mathematical method for indicating the extent and direction of curvature on cumulative records of fixed-interval performances has been developed. This index of curvature is independent of average response rates. The use of the index was illustrated by applying it to the acquisition of fixed-interval performances by squirrel monkeys and to the effects of chlorpromazine on the fixed-interval performances of pigeons.

## REFERENCE

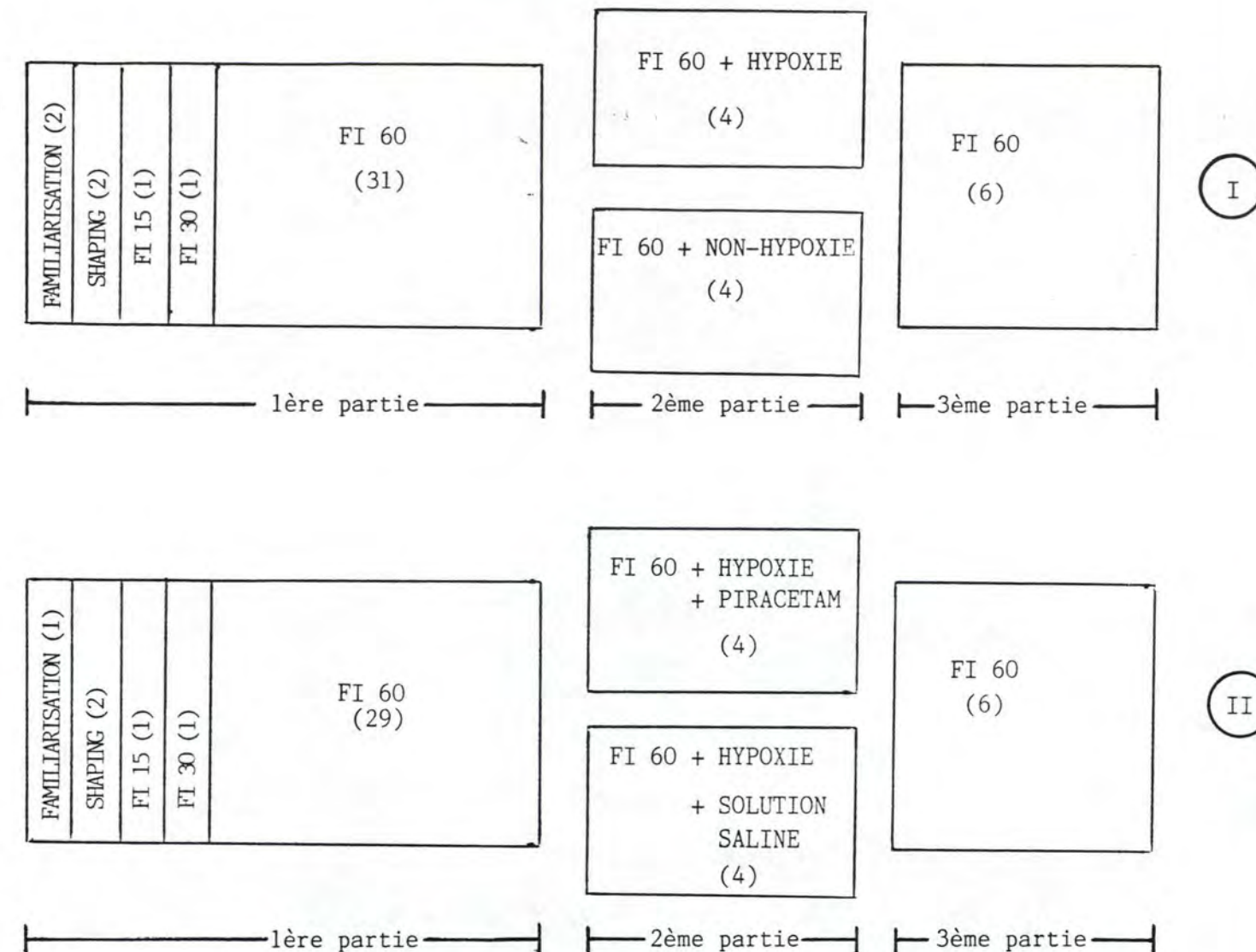
Herrnstein, R. J., and Morse, W. H. Effects of pentobarbital on intermittently reinforced behavior. *Science*, 1957, 125, 929-931.

*Received February 5, 1960*



Brève définition des paramètres caractérisant la performance dans le FI 60.

- **temps total de la séance** : temps mis par les rat pour obtenir 24 renforcements au cours des séances de FI 15, FI 30 ou FI 60.
- **temps de pause** : la pause représente la période qui suit une réponse renforcée et pendant laquelle aucune réponse n'est émise.
- **taux de réponse** : nombre de réponses par minutes. Il est établi sur la période d'activité (La période d'activité est égale à la différence de temps entre le "temps total" et la somme des "temps de pause").
- **index de courbure moyen** : cet index permet d'estimer la qualité de la régulation temporelle dans un FI. Lors d'un FI, un intervalle sans réponse (la pause) suit chaque renforcement. Cette pause est suivie par des réponses non-renforcées dont l'émission augmente au fur et à mesure que l'on s'approche du moment où le renforcement peut être obtenu. L'index de courbure (Fry, Kelleher et Cook, 1960) permet de caractériser l'aire située sous la fonction de distribution cumulée des réponses (cfr. annexe 1). Les valeurs extrêmes de l'index oscillent entre +1 et -1, selon que toutes les réponses sont émises respectivement au tout début ou à la fin de l'intervalle de temps défini par le FI.
- **distribution temporelle des réponses** : elle représente les proportions de réponses émises dans chaque tranche temporelle successive du FI. Dans la cas présent, on utilise des classes de 5 secondes.
- **nombre de défécations** : nombre de défécations effectuées pendant la séance expérimentale dans le cage de Skinner. Ce paramètre n'a été calculé que pour la deuxième série d'expériences.
- **réponse tardive** : réponse d'appui effectuée, au cours des séances de FI 60, au-delà de la 65ème seconde consécutive à l'obtention du renforcement.



nb: Les chiffres entre parenthèses indiquent le nombre de séances.

GLOSSAIRE.

FI 15 : programme à intervalle fixe de 15 secondes.

FI 30 : programme à intervalle fixe de 30 secondes.

FI 60 : programme à intervalle fixe de 60 secondes.

H : désigne le groupe de rats qui a subi un traitement hypoxique lors de la deuxième partie de l'expérience 1.

nH : désigne le groupe de rats qui n'a pas subi de traitement hypoxique lors de la 2ème partie de l'expérience 1.

Noo : désigne le groupe de rats qui a reçu du piracetam avant de subir le traitement hypoxique lors de la 2ème partie de l'expérience 2.

nNoo : désigne le groupe de rats qui n'a pas reçu de piracetam avant de subir le traitement hypoxique lors de la 2ème partie de l'expérience 2.